

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6681195号  
(P6681195)

(45) 発行日 令和2年4月15日 (2020.4.15)

(24) 登録日 令和2年3月25日 (2020.3.25)

(51) Int. Cl.

F I

G O 1 N 33/68 (2006.01)

G O 1 N 33/68

G O 1 N 33/53 (2006.01)

G O 1 N 33/53

D

G O 1 N 33/70 (2006.01)

G O 1 N 33/70

G O 1 N 33/493 (2006.01)

G O 1 N 33/493

A

C 1 2 M 1/34 (2006.01)

C 1 2 M 1/34

Z N A F

請求項の数 10 (全 176 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-553822 (P2015-553822)  
 (86) (22) 出願日 平成26年1月16日 (2014.1.16)  
 (65) 公表番号 特表2016-505143 (P2016-505143A)  
 (43) 公表日 平成28年2月18日 (2016.2.18)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/011830  
 (87) 国際公開番号 W02014/113558  
 (87) 国際公開日 平成26年7月24日 (2014.7.24)  
 審査請求日 平成29年1月13日 (2017.1.13)  
 (31) 優先権主張番号 61/753,723  
 (32) 優先日 平成25年1月17日 (2013.1.17)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 511053023  
 アスチュート メディカル、インコーポレ  
 イテッド  
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92  
 121, サン ディエゴ, 3550 ジェ  
 ネラル アトミックス コート, アール.  
 645, ビルディング 2  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (74) 代理人 100121511  
 弁理士 小田 直  
 (74) 代理人 100202751  
 弁理士 岩堀 明代  
 (74) 代理人 100191086  
 弁理士 高橋 香元

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 腎損傷および腎不全の診断および予後診断のための方法ならびに組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象の将来的な急性腎不全 (A R F) の可能性を評価する方法であって、  
 尿中 T I M P 2 の濃度および尿中 I G F B P 7 の濃度のうちの 1 つ以上の測定値をイム  
 ノアッセイにより決定することと、  
 血清クレアチニン濃度および尿排出量のうちの 1 つ以上の測定値を決定することと、  
 入手した前記測定値を併せて単一の値としアッセイ結果を提供することであって、ここ  
 で前記単一の値が、尿中 T I M P 2 × 尿中 I G F B P 7 × 血清クレアチニン；尿中 T I M  
 P 2 × 尿中 I G F B P 7 / 尿排出量；尿中 T I M P 2 × 尿中 I G F B P 7 × 血清クレアチ  
 ニン / 尿排出量；尿中 T I M P 2 × 血清クレアチニン；尿中 T I M P 2 / 尿排出量；尿中  
 T I M P 2 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中 I G F B P 7 × 血清クレアチニン；尿中  
 I G F B P 7 / 尿排出量；または尿中 I G F B P 7 × 血清クレアチニン / 尿排出量として  
 計算されることと、

前記単一の値と前記対象の将来的な急性腎不全の可能性とを相関させることを含み、  
 前記相関させることが、

( i ) 前記単一の値又はそれに由来する数値を受信者動作特性 ( R O C ) 解析を用いて  
 決定した閾値と比較するステップであって、前記閾値は、対象集団を前記単一の値又はそ  
 れに由来する数値が前記閾値を上回る第一のコホートと、前記単一の値又はそれに由来す  
 る数値が前記閾値を下回る第二のコホートに分けるために選択され、ここで第一のコホ  
 ートは第二のコホートより急性腎不全に罹患するより高い危険性があることを特徴とするス

10

20

テップ、および

( i i ) 前記単一の値又はそれに由来する数値が前記閾値を上回る場合に、将来的に急性腎不全を蒙る可能性増大を前記対象に割り当てるステップ、または、前記単一の値又はそれに由来する数値が前記閾値を下回る場合に、将来的に急性腎不全を蒙る可能性低減を前記対象に割り当てるステップを含み、

前記将来的な急性腎不全の可能性とは、体液試料を前記対象から入手する時点から48時間または24時間内に急性腎不全が生じ得るということである、方法、において使用するための、TIMP2と特異的に結合する抗体およびIGFBP7と特異的に結合する抗体からなる群から選択される1つ以上の試薬を含むキット。

【請求項2】

10

鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、正常範囲を下回る糸球体濾過、肝硬変、正常範囲を上回る血清クレアチニン、敗血症、腎機能への損傷、腎機能の低下、もしくはARFのうちの1つ以上の現在の診断に基づいて、または大規模な血管手術、冠動脈バイパス、もしくは他の心臓手術を経験するもしくは経験したことに基づいて、またはNSAID、シクロスポリン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカネット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、放射線造影剤、もしくはストレプトゾトシンへの曝露に基づいて将来的な急性腎不全の可能性を評価するために前記対象が選択される、請求項1に記載のキット。

【請求項3】

20

前記相関させることが、前記アッセイ結果に基づいて、腎機能への損傷、腎機能の低下、もしくはARFを患っている対象において腎機能が改善しているか、または悪化しているか否かを評価することを含む、請求項1に記載のキット。

【請求項4】

前記対象がRIFLEステージ0またはRにいる、請求項1～3のいずれか1項に記載のキット。

【請求項5】

前記対象がRIFLEステージ0にあり、かつ前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にRIFLEステージR、IまたはFに達する可能性を割り当てることを含むか、

30

前記対象がRIFLEステージ0にあり、前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にRIFLEステージIまたはFに達する可能性を割り当てることを含むか、

前記対象がRIFLEステージ0にあり、前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にRIFLEステージFに達する可能性を割り当てることを含むか、

前記対象がRIFLEステージ0またはRにあり、前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にRIFLEステージIまたはFに達する可能性を割り当てることを含むか、

前記対象がRIFLEステージ0またはRにあり、前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にRIFLEステージFに達する可能性を割り当てることを含むか、

40

前記対象がRIFLEステージRにあり、前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にRIFLEステージIまたはFに達する可能性を割り当てることを含むか、または、

前記対象がRIFLEステージRにあり、前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にRIFLEステージFに達する可能性を割り当てることを含む、請求項4に記載のキット。

【請求項6】

前記対象がRIFLEステージ0、R、またはIにあり、かつ前記相関させることが、

50

前記対象が48時間以内、又は24時間以内にR I F L EステージFに達する可能性を割り当てることを含む、請求項1に記載のキット。

【請求項7】

前記対象がR I F L EステージIにあり、かつ前記相関させることが、前記対象が48時間以内、又は24時間以内にR I F L EステージFに達する可能性を割り当てることを含む、請求項6に記載のキット。

【請求項8】

前記対象が急性腎不全ではないか、

前記対象が、前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値から1.5倍以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがないか、

前記対象の尿排出量が、前記体液試料が取得される時点に先立つ6時間にわたって、少なくとも0.5ml/kg/時であるか、

前記対象が、前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値から0.3mg/dL以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがないか、

前記対象が、(i)前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値から1.5倍以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがなく、(ii)尿排出量が、前記体液試料が取得される時点に先立つ6時間にわたって、少なくとも0.5ml/kg/時であり、かつ(iii)前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値から0.3mg/dL以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがないか、

前記相関させることが、48時間以内に前記対象は(i)1.5倍以上の血清クレアチニンの増加を経験するか、(ii)尿排出量が6時間にわたって0.5ml/kg/時未満であるか、または(iii)0.3mg/dL以上の血清クレアチニンの増加を経験するという可能性のうちの1つ以上を割り当てることを含むか、または、

前記相関させることが、24時間以内に前記対象は(i)1.5倍以上の血清クレアチニンの増加を経験するか、(ii)尿排出量が6時間にわたって0.5ml/kg/時未満であるか、または(iii)0.3mg/dL以上の血清クレアチニンの増加を経験するという可能性のうちの1つ以上を割り当てることを含む、請求項1に記載のキット。

【請求項9】

前記対象が、前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値から2倍以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがないか、

前記対象の尿排出量が、前記体液試料が取得される時点に先立つ12時間にわたって、少なくとも0.5ml/kg/時であるか、

前記相関させることが、48時間以内に前記対象は2倍以上の血清クレアチニンの増加を経験するという可能性を割り当てることを含むか、

前記相関させることが、48時間以内に前記対象の尿排出量は12時間にわたって0.5ml/kg/時未満であるという可能性を割り当てることを含むか、

前記相関させることが、24時間以内に前記対象は2倍以上の血清クレアチニンの増加を経験するという可能性を割り当てることを含むか、または、

前記相関させることが、24時間以内に前記対象の尿排出量は12時間にわたって0.5ml/kg/時未満であるという可能性を割り当てることを含む、請求項1に記載のキット。

【請求項10】

前記相関させることが、48時間以内に前記対象は(i)3倍以上の血清クレアチニンの増加を経験するか、または(ii)尿排出量が24時間にわたって0.3ml/kg/時未満であるか、もしくは12時間にわたって無尿であるという可能性のうちの1つ以上を割り当てることを含むか、または、

前記相関させることが、24時間以内に前記対象は(i)3倍以上の血清クレアチニンの増加を経験するか、または(ii)尿排出量が24時間にわたって0.3ml/kg/時未満であるか、もしくは12時間にわたって無尿であるという可能性のうちの1つ以上を割り当てることを含む、請求項1に記載のキット。

10

20

30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2013年1月17日に出願した米国仮特許出願公開公報第61/753,723号の優先権を主張し、これらの各々は、全ての表、図、および特許請求の範囲を含めて、その全体が本明細書に組込まれる。

## 【0002】

本発明の背景について以下に論じることが、読者が本発明を理解することを助けるために提供されるにすぎず、本発明の先行技術について記載または構成することを認めるものではない。

## 【0003】

腎臓は、体内からの水および溶質の排出に関与する。その機能には、酸と塩基のバランスの維持、電解質濃度の調節、血液量の制御、および血圧の調節が含まれる。そのようなことから、損傷および/または疾患による腎機能の喪失は、相当な罹患率および死亡率をもたらす。Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741 - 1830 (これは、参照により、その全体が本明細書に組込まれる)の中で、腎損傷について詳細に論じられている。腎臓の疾患および/または損傷は、急性または慢性的であり得る。急性および慢性の腎臓疾患については、以下のように記載されている (Current Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47<sup>th</sup> Ed., McGraw Hill, New York, pages 785 - 815、これらは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる)。「急性腎不全は、数時間から数日にわたる、腎機能の悪化であり、血液中に(尿素窒素などの)窒素性廃棄物およびクレアチニンの滞留をもたらす。これらの物質の滞留は、高窒素血症と呼ばれる。慢性腎不全(慢性腎臓疾患)は、数か月から数年にわたる異常な腎機能の喪失に起因する。」

## 【0004】

急性腎不全(急性腎損傷とも知られるARF、またはAKI)は、糸球体濾過の突然の(典型的には、約48時間から1週間以内に検出される)低下である。この濾過能力の低下は、通常、腎臓によって排出される窒素(尿素およびクレアチニン)廃棄物ならびに無窒素廃棄物の滞留、尿排出量の減少、またはその両方をもたらす。ARFは、入院の約5%、心肺バイパス手術の4~15%、および集中治療入院の30%以下にあたると報告されている。ARFは、因果関係において腎前性、腎内性、または腎後性として分類される。内因性腎疾患を、糸球体異常、尿細管異常、間質異常、および血管異常にさらに分けることができる。ARFの主な原因を以下の表に記載するが、この出典はMerck Manual, 17<sup>th</sup> ed., Chapter 222である(これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる)。

【表1】

種類	リスクファクター
腎前性	
E C F 体積量減少	(腹水、腹膜炎、膵炎、または熱傷による) 過度の利尿、出血、G I 喪失、血管内液の血管外空間への喪失、皮膚および粘膜の喪失、腎臓の塩および水の浪費状態
低心拍出量	心筋症、M I、心タンポナーデ、肺塞栓症、肺高血圧症、陽圧機械換気
低い全身血管抵抗	敗血症ショック、肝不全、降圧薬
腎血管抵抗の増加	N S A I D、シクロスピリン、タクロリムス、高カルシウム血症、アナフィラキシー、麻酔薬、腎動脈閉塞、腎静脈血栓症、敗血症、肝腎症候群



遠心性細動脈の音の減少 (特に、両側腎動脈狭窄 を患う患者における糸球 体の経毛細管圧の低下に よるGFRの減少につな がる。)	A C E 阻害剤またはアンジオテンシン I I 受容体遮断 薬
内腎性	
急性尿細管損傷	虚血 (長期のまたは深刻な腎前性状態) : 手術、出血、 動脈または静脈の閉塞 ; 毒 : N S A I D、シクロスポ リン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカネ ット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロ ビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、 放射線造影剤、ストレプトゾトシン
急性糸球体腎炎	A N C A 関連 : 半月体形成性糸球体腎炎、結節性多発 動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症 ; 抗 G B M 糸球体腎炎 : グッドパスチャー症候群 ; 免疫複合体 : ループス糸球 体腎炎、感染後糸球体腎炎、クリオグロブリン血症性 糸球体腎炎
急性尿細管間質性腎炎	薬物反応 (例えば、 $\beta$ -ラクタム、N S A I D、スル ホンアミド、シプロフロキサシン、チアジド系利尿薬、 フロセミド、フェニトイン、アロプリノール、腎盂腎 炎、乳頭壊死
急性血管腎症	血管炎、悪性高血圧、血栓性微小血管症、強皮症、ア テローム塞栓症
浸潤性疾患	リンパ腫、サルコイドーシス、白血病
腎後性	
尿細管沈殿物	尿酸 (腫瘍溶解)、スルホンアミド、トリアムテレン、 アシクロビル、インジナビル、メトトレキサート、エ チレングリコール摂取、骨髄腫タンパク質、ミオグロ ビン
尿管閉塞症	内因性 : 結石、凝血塊、脱落した腎組織、真菌球、浮 腫、悪性腫瘍、先天性欠損症 ; 外因性 : 悪性腫瘍、後 腹膜線維化症、手術中の尿管外傷または強い衝撃の損 傷
膀胱閉塞症	メカニカル : 良性前立腺過形成、前立腺癌、膀胱癌、 尿道狭窄、包茎、嵌頓包茎、尿道弁、尿道留置カテー テルによる閉塞 ; 神経性 : 抗コリン薬、上位または下 位の運動ニューロン損傷

10

20

30

## 【 0 0 0 5 】

40

虚血性 A R F の場合、疾患過程は、4 段階に分けられ得る。数時間から数日続く初期の段階の期間に、腎臓の灌流の低下は損傷へ進行する。糸球体限外濾過が低下し、尿細管内の残骸により濾液の流れが低下し、かつ傷ついた上皮を通過する濾液の背部漏れが起こる。腎損傷は、この段階の期間に、腎臓の再灌流によって媒介され得る。開始に続いて、拡大の段階があり、これは、虚血性損傷および炎症の継続によって特徴づけられ、内皮障害および血管の鬱血を伴う可能性がある。維持段階の期間が 1 ~ 2 週間続き、腎細胞損傷が生じ、糸球体濾過および尿排出量が最小限になる。腎上皮が修復され、G F R が徐々に回復する回復段階が続き得る。これにもかかわらず、A R F を患う対象の生存率は、約 6 0 % と同じくらい低くなり得る。

## 【 0 0 0 6 】

50

(造影剤 (contrast media) と呼ばれる) 放射線造影剤 (radio contrast agent) およびシクロスポリン、アミノグリコシドを含む抗生物質およびシスプラチンなどの抗癌剤などの他の腎毒素によって引き起こされる急性腎損傷は、数日から約 1 週間の期間にわたって現れる。造影剤腎症 (放射線造影剤によって引き起こされる AKI である CIN) は、(虚血性損傷につながる) 腎内の血管収縮によって、かつ尿細管上皮細胞に対して直接的な毒性を有する反応性酸素種の発生から引き起こされると考えられている。CIN は、これまでに、血中尿素窒素および血清クレアチニンの急性 (24 ~ 48 時間以内の発症) であるが可逆 (ピークは 3 ~ 5 日、回復は 1 週間以内) の増加として、症状が見つかっている。

#### 【0007】

AKI を定義および検出するための一般に報告される判定基準は、血清クレアチニンの突然の (典型的には、約 2 ~ 7 日以内または入院期間内の) 上昇である。AKI を定義および検出するために血清クレアチニン上昇を用いることは定評があるが、血清クレアチニン上昇の規模および血清クレアチニンを測定し、AKI を定義するのにかかる時間は、刊行物間でかなり異なる。伝統的に、100%、200% などの血清クレアチニンの比較的大幅な増加、少なくとも 100% から 2 mg / dL をこえる値の増加、および他の定義を用いて AKI を定義する。しかし、最近の傾向は、より少ない血清クレアチニン上昇を用いて AKI を定義する方向に向かっている。血清クレアチニン上昇と AKI との関係および関連する健康上のリスクは、Praught and Shlipak, Curr Opin Nephrol Hypertens 14: 265 - 270, 2005 および Chertow et al, J Am Soc Nephrol 16: 3365 - 3370, 2005 に概説されており、その中でまとめられている参考文献と共に、これらは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる。これらの刊行物中に記載されているように、腎機能の急速な悪化 (AKI) およびの死亡リスクの増加ならびに他の有害な結果は、血清クレアチニンの微増と関連することが今や知られている。これらの増加は、相対 (パーセント) 値または名目上の値として決定され得る。損傷前の値の 20% ほどの少ない血清クレアチニンの相対的増加は、腎機能の急速な悪化 (AKI) および健康上のリスクの増加を示すことが報告されたが、AKI および健康上のリスクの増加を定義するための、より一般的な報告値は、少なくとも 25% の相対的増加である。0.3 mg / dL、0.2 mg / dL またはさらに 0.1 mg / dL ほどの少ない名目上の増加は、腎機能の悪化および死亡リスクの増加を示すことが報告された。血清クレアチニンをこれらの閾値まで上昇させるために、例えば、2 日、3 日、7 日、または患者が病院または集中治療室にいる時間として定義される可変期間におよぶ様々な期間を用いて、AKI を定義してきた。これらの研究は、腎機能の悪化または AKI に対して血清クレアチニン上昇の特定の閾値 (または上昇の期間) はなく、むしろ血清クレアチニンの上昇の規模の増加と共にリスクの連続的な増加があることを示している。

#### 【0008】

1 つの研究 (Lassnig et al, J Am Soc Nephrol 15: 1597 - 1605, 2004、参照によりその全体が本明細書に組込まれる) は、血清クレアチニンの増加および減少の両方を調べた。心臓手術後、血清クレアチニンが - 0.1 ~ - 0.3 mg / dL に少し低下した患者は、死亡率が最も低かった。血清クレアチニンがより大きく低下した (- 0.4 mg / dL 以上) または血清クレアチニンが増加した患者は、死亡率が高かった。これらの研究結果から、(手術後 48 時間以内のわずかなクレアチニン変化によって検出されるような) 腎機能の非常にわずかな変化が、患者の予後に深刻な影響をもたらすと結論づけられる。臨床試験および診療において血清クレアチニンを用いて AKI を定義するための統一された分類システムのコンセンサスを得るために、Bellomo et al., Crit Care. 8 (4): R204 - 12, 2004 (これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる) は、AKI 患者を層別化するための以下の分類を提議している：

「リスク」：ベースラインから 1.5 倍の血清クレアチニンの増加、または 6 時間の間

10

20

30

40

50

の、 $0.5 \text{ mL} / \text{体重 kg} / \text{時間}$ より少ない尿の産生；

「損傷」：ベースラインから $2.0$ 倍の血清クレアチニンの増加、または $12$ 時間の間の、 $0.5 \text{ mL} / \text{体重 kg} / \text{時間}$ より少ない尿の産生；

「不全」：ベースラインから $3.0$ 倍の血清クレアチニンの増加もしくは $355 \mu\text{mol} / \text{L}$ を超えるクレアチニン（ $44$ を超える上昇）、または $24$ 時間の間の、 $0.3 \text{ mL} / \text{kg} / \text{hr}$ を下回る尿排出量または少なくとも $12$ 時間の間、無尿；

かつ2つの臨床予後を含む；

「喪失」： $4$ 週間を超える腎置換療法の永続的な必要性；

「ESRD」：末期の腎疾患 -  $3$ ヶ月を超える透析の必要性；

#### 【0009】

これらの判定基準は、RIFLE判定基準と呼ばれ、腎臓の状態を分類するための有用な臨床的手段を提供する。Kellum, Crit. Care Med. 36: S141 - 45, 2008およびRicci et al., Kidney Int. 73, 538 - 546, 2008（これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組込まれる）において論じられるように、RIFLE判定基準は、多数の研究において実証されたAKIの一定の定義を提供する。

さらに最近、Mehta et al., Crit. Care 11: R31 (doi: 10.1186.cc5713), 2007（これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる）が、RIFLEから変更された、AKI患者を層別化するための以下の類似の分類を提議している。

「ステージI」： $0.3 \text{ mg} / \text{dL}$ 以上（ $26.4 \mu\text{mol} / \text{L}$ 以上）の血清クレアチニンの増加もしくはベースラインから $150\%$ （ $1.5$ 倍）以上の増加、または $6$ 時間以上の間の、 $1$ 時間あたり $0.5 \text{ mL} / \text{kg}$ より少ない尿排出量；

「ステージII」：ベースラインから $200\%$ （ $2$ 倍）を超える血清クレアチニンの増加、または $12$ 時間以上の間の、 $1$ 時間あたり $0.5 \text{ mL} / \text{kg}$ より少ない尿排出量；

「ステージIII」：ベースラインから $300\%$ （ $3$ 倍）を超える血清クレアチニンの増加、または少なくとも $44 \mu\text{mol} / \text{L}$ の急激な増加を伴う $354 \mu\text{mol} / \text{L}$ 以上の血清クレアチニン、または $24$ 時間の間の、 $1$ 時間あたり $0.3 \text{ mL} / \text{kg}$ より少ない尿排出量、もしくは $12$ 時間の間、無尿。

#### 【0010】

CIN Consensus Working Panel (McCollough et al., Rev Cardiovasc Med. 2006; 7(4): 177 - 197、これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる)は、血清クレアチニンの $25\%$ の上昇を用いて、（AKI型である）造影剤腎症を定義する。様々なグループが、血清クレアチニンを用いてAKIを検出するためにわずかに異なる判定基準を定義しているが、 $0.3 \text{ mg} / \text{dL}$ または $25\%$ などの血清クレアチニンのわずかな変化は、AKI（腎機能の悪化）を検出するのに十分であり、血清クレアチニン変化の規模は、AKIの重症度および死亡リスクの指標であるということがコンセンサスである。

#### 【0011】

数日の期間にわたる血清クレアチニンの連続的測定は、AKIを検出および診断する一般に認められる方法であり、かつAKI患者を評価する最も重要な手段の1つであると考えられているが、一般に、血清クレアチニンは、AKI患者の診断、評価および監視においていくつかの制限があると考えられている。血清クレアチニンが、AKIの診断に用いられると考えられている値（例えば、 $0.3 \text{ mg} / \text{dL}$ または $25\%$ の上昇）まで上昇する期間は、用いられる定義に応じて $48$ 時間以上になり得る。AKIにおける細胞損傷は数時間にわたって起こり得るので、 $48$ 時間以上の時点で検出される血清クレアチニン上昇は、損傷の後期の指標になり得、したがって、血清クレアチニンを信頼することはAKIの診断を遅らせ得る。さらに、血清クレアチニンは、腎臓機能が急速に変化しているAKIの最も急性な段階の期間には、腎臓の正確な状態および治療の必要性についての優れた指標にならない。AKIを患う一部の患者は完全に回復し、一部は透析を（短期または

10

20

30

40

50

長期のいずれか一方で)必要とし、一部は、死、心臓の主要有害事象および慢性腎疾患を含む他の有害な結果を有するであろう。血清クレアチニンは濾過率のマーカーであるので、AKIの原因(腎前性、腎内性、腎後性の閉塞、アンテローム閉塞など)または(例えば、起源が、尿管、糸球体または間質内である)腎内性の疾患の分類もしくは損傷部位を区別しない。尿排出量は同様に限界がある。これらのことを知ることは、AKIを患う患者を管理および治療することにおいて極めて重要なことであり得る。

#### 【0012】

これらの制限は、特に、初期および無症状のステージにおいて、しかしまた、腎臓の回復および修復が起きる可能性のあるより後期のステージにおいて、AKIを検出および評価するためのより良い方法の必要性を強調する。さらに、AKIを患うリスクのある患者のより優れた同定の必要性がある。

10

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0013】

本発明の目的は、対象の腎機能を評価するための方法および組成物を提供することにある。本明細書に記載されるように、血清クレアチニンおよび尿排出量のうちの1つ以上測定濃度と組み合わせたTIMP2およびIGFBP7のうちの1つ以上の測定した尿中濃度は、対象の腎臓の状態と相関し、かつ腎機能への損傷、腎機能の低下、および/または(急性腎臓損傷とも呼ばれる)急性腎不全を患う対象もしくはそれらを患うリスクのある対象において、診断、予後診断、リスク層化、病期分類、監視、分類ならびにさらなる診断および治療計画の決定のために用いることができる。好ましい組み合わせは、尿中TIMP2×尿中IGFBP7×血清クレアチニン;尿中TIMP2×尿中IGFBP7/尿排出量;尿中TIMP2×尿中IGFBP7×血清クレアチニン/尿排出量;尿中TIMP2×血清クレアチニン;尿中TIMP2/尿排出量;尿中TIMP2×血清クレアチニン/尿排出量;尿中IGFBP7×血清クレアチニン;尿中IGFBP7/尿排出量;および尿中IGFBP7×血清クレアチニン/尿排出量である。

20

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0014】

リスク層化のために(すなわち、腎機能の将来的な損傷、腎機能の低下への将来的な進行、ARFへの将来的な進行、腎機能の将来的な改善などのリスクのある対象を同定するために);現在の疾患の診断のために(すなわち、腎機能への損傷を患っている対象、腎機能への低下へと進行している対象、ARFへと進行している対象などを同定するために);腎機能の悪化または改善についての監視のために;かつ腎機能の改善もしくは悪化、死亡率の減少もしくは増加、対象が腎置換療法(すなわち、血液透析、腹膜透析、血液濾過、および/または腎移植)を必要とするであろうリスクの減少もしくは増加、対象が腎機能への損傷から回復するであろうリスクの減少もしくは増加、対象がARFから回復するであろうリスクの減少もしくは増加、対象が末期の腎疾患へと進行するであろうリスクの減少もしくは増加、対象が慢性腎疾患へと進行するであろうリスクの減少もしくは増加、対象が移植された腎臓の拒絶反応を患うであろうリスクの減少もしくは増加などの将来的な医学的予後を予測するために、本発明の腎臓損傷マーカーを、単独で、または多数の腎臓損傷マーカーを含むパネルで使用してもよい。

30

40

#### 【発明の効果】

#### 【0015】

第一の態様において、本発明は、対象において腎臓の状態を評価する方法に関する。これらの方法は、血清クレアチニンの測定濃度、および測定した尿排出量のうちの1つ以上と組み合わせたTIMP2およびIGFBP7のうちの1つ以上の測定した尿中濃度を決定することであって、この結果が、対象の腎臓の状態と相関することを含む。この腎臓の状態との相関は、このアッセイ結果を、本明細書記載の対象のリスク層化、診断、予後診断、病期分類、分類および監視のうちの1つ以上と相関させることを含んでもよい。したがって、本発明は、腎臓損傷の評価のために、本発明の1種類以上の腎臓損傷マーカーを利

50

用する。

【0016】

特定の実施形態において、本明細書に記載される腎臓状態を評価する方法は、対象のリスク層化のための方法であり、すなわち、腎臓状態の1つ以上の将来の変化の可能性を対象に割り当てる方法である。好ましいリスク層化の実施形態では、これらの方法は、腎機能に対するこのような将来の損傷の可能性と相関する単一の「リスク値」にアッセイの結果のリスクを組み合わせることにより、対象の腎機能に対する将来の損傷に関するリスクを決定することを含む。この結果もたらされるリスク値は、好ましくは、「陽性に作用する (positive going)」腎臓損傷マーカーであり、これにより、測定した濃度が閾値未満である際に割り当てられた可能性と比較して、測定濃度が閾値を超えている場合、腎機能に対して将来損傷を患う可能性が増加したことを対象に割り当てる。他の好ましいリスク層化の実施形態では、これらの方法は、将来の腎機能の低下に関する対象のリスクを決定することと、対象の腎機能の将来的な改善に関する可能性を決定することと、対象のARFへの進行に関するリスク決定することと、かつ/または対象の予後のリスクを決定することとを含む。かかるリスク層化の実施形態において、体液試料を対象から得る時から約180日以内に、多少とも、所望の事象が生じる可能性があるものと割り当てられる可能性またはリスクが好ましい。特に好ましい実施形態において、この割り当てられる可能性またはリスクは、18カ月、120日、90日、60日、45日、30日、21日、14日、7日、5日、96時間、72時間、48時間、36時間、24時間、12時間以内などのより短い期間内で生じる所望の事象に関連する。体液試料を対象から得る時の0時間におけるリスクは、現状の診断に等しい。好ましいリスク値は、尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中IGFBP7 / 尿排出量；および尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量である。

【0017】

リスク層化の好ましい実施形態において、対象において腎前性、腎内性、または腎後性のARFに対する1つ以上の既知のリスクファクターが以前から存在することに基づいて、リスク層化について、対象を選択する。例えば、大規模な血管手術、冠動脈バイパス、または他の心臓手術を経験するもしくは経験した対象；以前から存在する鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、正常範囲を下回る糸球体濾過、肝硬変、正常範囲を上回る血清クレアチニン、もしくは敗血症を患っている対象；またはNSAID、シクロスポリン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカネット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、放射線造影剤、もしくはストレプトゾトシンに曝露された対象が、本明細書記載の方法に従ってリスクを監視するのに好ましい全ての対象である。このリストは、限定するようには意図しない。この文脈の「以前から存在する」とは、体液試料を対象から得る時に、リスクファクターが存在することを意味する。特に好ましい実施形態において、腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFの現行の診断に基づくリスク層化について、対象を選択する。

【0018】

好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、特定の診断の可能性と相関した単一の「診断値」とアッセイ結果を組み合わせることにより、対象の現在の腎機能を決定することを含む。この結果もたらされる診断値は、好ましくは「陽性に作用する」腎臓損傷マーカーであり、これにより測定濃度が閾値未満である際に割り当てられる可能性と比較して、測定濃度が閾値超である場合に、診断の可能性が増加したことを対象に割り当てる。好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎機能に対する損傷の発生の有無を診断することと、腎機能の低下の発生の有無を診断することと、ARFの発生の有無を診断することと、腎置換療法の必要性があると対象を診断することと、かつ/または腎臓

10

20

30

40

50

移植の必要があると対象を診断することを含む。好ましい診断値は、尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中IGFBP7 / 尿排出量；および尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量として計算される。

【0019】

さらに他の実施形態において、本明細書記載の腎臓の状態を評価する方法は、対象の腎臓損傷を監視する方法、すなわち、腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFを患っている対象において、腎機能が改善しているかまたは悪化しているか否かを評価する方法である。好ましい監視の実施形態において、これらの方法は、特定の臨床予後の可能性と関連した単一の「モニタリング値」とアッセイ結果を組み合わせることにより対象の現在の腎機能を決定することを含む。この結果もたらされるモニタリング値は、好ましくは、「陽性に作用する」腎臓損傷マーカーであり、これにより、測定濃度が閾値未満である際に割り当てられる可能性と比較して、測定濃度が閾値を超える場合に、改善の可能性の減少を対象に割り当てる。好ましいモニタリング値は、尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中IGFBP7 / 尿排出量；および尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量として計算される。

【0020】

好ましい監視の実施形態において、これら方法は、低下した腎機能を患っている対象の腎臓の状態を監視することを含み、アッセイ結果を、対象の腎臓の状態の変化の発生の有無と関連させる。さらなる他の好ましい監視の実施形態では、これらの方法は、急性腎不全を罹患している対象の腎臓の状態を監視することを含み、このアッセイ結果は、対象の腎臓状態の変化の発生の有無と関連する。さらに他の好ましい監視の実施形態において、これらの方法は、腎前性、腎内性、または腎後性のARFに対する1つ以上の既知のリスクファクターが以前から存在することにより、腎機能への損傷のリスクのある対象において、腎臓の状態を監視することを含み、アッセイの結果は、その対象の腎臓の状態における変化の発生の有無と関連する。

【0021】

さらに他の実施形態において、本明細書記載の腎臓の状態を評価する方法は、対象の腎臓損傷を分類する方法、すなわち、対象の腎臓損傷が腎前性、腎内性、または腎後性であるのかを決定する方法、および／またはこれらのクラスを、急性尿細管損傷、急性糸球体腎炎、急性尿細管間質性腎炎、急性血管腎症、または浸潤性疾患などのサブクラスに細かく分ける方法、および／または対象が特定のRIFLEステージへ進行する可能性を割り当てる方法である。好ましい分類の実施形態において、これらの方法は、対象の腎臓損傷が腎前性、腎内性、または腎後性であるのかを決定すること、および／またはこれらのクラスを、急性尿細管損傷、急性糸球体腎炎、急性尿細管間質性腎炎、急性血管腎症、または浸潤性疾患などのサブクラスにさらに細かく分けること、および／または対象が特定のRIFLEステージへ進行する可能性を割り当てることを含み、アッセイの結果は、その対象の損傷分類と関連する。例えば、測定濃度を閾値と比較してもよく、測定濃度が閾値を超える時に、特定の分類を割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、異なる分類をその対象に割り当ててもよい。

【0022】

当業者は様々な方法を用いて、これらの方法に使用するための所望の閾値に達してもよい。例えば、この域値を、かかる健常対象において測定される腎臓損傷マーカーの75%、85%、90%、95%、または99%を表す濃度を選択することにより、健常対象の集団から決定してもよい。あるいは、この域値を、対象の「疾患」集団、例えば、損傷を

10

20

30

40

50

患うまたは損傷の素因（例えば、A R F への進行もしくは死、透析、腎移植などのいくつかの他の臨床予後など）を有する対象から、かかる対象において測定される腎臓損傷マーカーの 75 %、85 %、90 %、95 %、または 99 % を表す濃度を選択することにより決定してもよい。別の代替手段において、この域値を、同じ対象の腎臓損傷マーカーを事前に測定することにより決定してもよい。すなわち、その対象における腎臓損傷マーカーのレベルの一時的変化を用いて、その対象にリスクを割り当ててもよい。

#### 【 0 0 2 3 】

しかし、前述の議論は、本発明の腎臓損傷マーカーを、対応する個々の閾値と比較しなければならないことを意味するようには意図しない。アッセイ結果を組み合わせる方法は、多変数ロジスティック回帰、対数線形モデル、ニューラル・ネットワーク解析、 $n/m$  解析、ディジジョンツリー解析、マーカーの比率計算などの使用を含み得る。このリストは、限定するようには意図しない。これらの方法において、個々のマーカーを組み合わせることにより決定される複合結果を、それがマーカー自体であるかのように取り扱ってもよい。すなわち、閾値を、個々のマーカーに対する本明細書記載の複合結果について決定してもよく、個々の患者についての複合結果をこの域値と比較してもよい。

#### 【 0 0 2 4 】

特定の試験の 2 つの集団を区別する能力を、ROC 解析を用いて確立することができる。例えば、腎臓の状態における 1 つ以上の将来的な変化を受けやすい「第一の」亜集団から ROC 曲線を作成し、そのような変化を受けにくい「第二の」亜集団を用いて、ROC 曲線を作成することができ、この曲線下の面積は試験の質の尺度を提供する。本明細書記載の試験は、好ましくは 0.5 を超える、好ましくは少なくとも 0.6 を超える、より好ましくは少なくとも 0.7 を超える、さらに好ましくは少なくとも 0.8 を超える、よりさらに好ましくは少なくとも 0.9 を超える、最も好ましくは少なくとも 0.95 を超える ROC 曲線面積を提供する。

#### 【 0 0 2 5 】

特定の態様において、1 種類以上の腎臓損傷マーカーの測定濃度、またはかかるマーカーの混合物を、連続的変数として処理してもよい。例えば、任意の特定の濃度を、対象の腎機能の将来的な低下の対応する可能性、損傷の発生、分類などに変換することができる。さらに別の代替手段において、（例えば、腎臓の状態における 1 つ以上の将来的な変化、損傷の発生、分類などを受けやすい）「第一の」亜集団およびそのような影響を受けない「第二の」亜集団などの「グループ (bin)」に、対象の集団を分離することにおける許容レベルの特異度および感度を、閾値は提供することができる。試験精度の以下の尺度のうちの 1 つ以上により、閾値を選択して、この第一および第二の集団を分離する：

1 を超える、好ましくは少なくとも約 2 以上もしくは約 0.5 以下、より好ましくは少なくとも約 3 以上もしくは約 0.33 以下、さらにより好ましくは少なくとも約 4 以上もしくは約 0.25 以下、さらにより好ましくは少なくとも約 5 以上もしくは約 0.2 以下、最も好ましくは少なくとも約 10 以上もしくは 0.1 以下のオッズ比；

0.5 を超える、好ましくは少なくとも約 0.6、より好ましくは少なくとも約 0.7、さらにより好ましくは少なくとも約 0.8、さらにより好ましくは少なくとも 0.9、最も好ましくは少なくとも 0.95 の特異度、および 0.2 を超える、好ましくは約 0.3 を超える、より好ましくは約 0.4 を超える、さらにより好ましくは少なくとも約 0.5 を超える、さらにより好ましくは約 0.6 を超える、さらにより好ましくは約 0.7 を超える、さらにより好ましくは約 0.8 を超える、より好ましくは約 0.9 を超える、最も好ましくは約 0.95 を超える対応する感度；

0.5 を超える、好ましくは少なくとも約 0.6、より好ましくは少なくとも約 0.7、さらにより好ましくは少なくとも約 0.8、さらにより好ましくは少なくとも 0.9、最も好ましくは少なくとも 0.95 の感度、および 0.2 を超える、好ましくは約 0.3 を超える、より好ましくは約 0.4 を超える、さらにより好ましくは少なくとも約 0.5 を超える、さらにより好ましくは約 0.6 を超える、さらにより好ましくは約 0.7 を超える、さらにより好ましくは約 0.8 を超える、より好ましくは約 0.9 を超える、最も好

10

20

30

40

50

ましくは約 0.95 を超える対応する特異度；

少なくとも約 75% の感度および少なくとも約 75% の特異度；

1 を超える、少なくとも約 2、より好ましくは少なくとも約 3、さらにより好ましくは少なくとも約 5、最も好ましくは少なくとも約 10 の（感度 / (1 - 特異度) として計算される）陽性尤度比；または

1 より低い、約 0.5 以下、より好ましくは約 0.3 以下、最も好ましくは約 0.1 以下の（(1 - 感度) / 特異度として計算される）陰性尤度比。

上記の尺度のいずれかの文脈における「約」という用語は、既定の尺度の + / - 5% を表す。

#### 【0026】

複数の閾値を用いて、対象の腎臓の状態を評価してもよい。例えば、腎臓の状態における 1 つ以上の将来的な変化、損傷の発生、分類などを受けやすい「第一の」亜集団、およびそのような影響を受けにくい「第二の」亜集団を、単一グループに統合することができる。その後、このグループを、（細分数に応じて、三分位数、四分位数、五分位数などとして知られる）3 つ以上の均等な部分に細かく分ける。対象が分類される細分に基づいて、オッズ比を対象に割り当てる。三分位数を考慮する場合、他の細分の比較のための参照として、最も低いまたは最も高い三分位数を用いることができる。この参照細分は、オッズ比を 1 と割り当てる。第二の三分位数を、その第一の三分位数に関連するオッズ比を割り当てる。すなわち、第二の三分位数のあるヒトは、第一の三分位数のヒトと比較して、腎臓の状態における 1 つ以上の将来的な変化に苦しむ可能性が 3 倍以上ある。第三の三分位数にも、その第一の三分位数に関連するオッズ比を割り当てる。

#### 【0027】

特定に実施形態において、このアッセイ法はイムノアッセイである。かかるアッセイで使用する抗体は、所望の全長腎臓損傷マーカーと特異的に結合し、かつそれと「関連する」（この用語は下記で定義される）1 種類以上のポリペプチドとも結合してもよい。多数のイムノアッセイ形式が当業者に知られている。好ましい体液試料は、尿、血液、血清、唾液、涙、および血漿からなる群から選択される。後述する膜タンパク質であるそれらの腎臓損傷マーカーの場合、好適なアッセイは、その可溶性形態を検出する。

#### 【0028】

前述の方法のステップは、腎臓損傷マーカーアッセイの結果（複数可）を、本明細書記載の方法の中の単離に使用するという意味で解釈されるべきではない。むしろ、追加変数または他の臨床的徴候を本明細書記載の方法に含めてもよい。例えば、リスク層化、診断、分類、監視などの方法は、人口学的情報（例えば、体重、性別、年齢、人種）、病歴（例えば、家族の病歴、手術の種類、動脈瘤、鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、もしくは敗血症などの以前から存在する疾患、NSAID、シクロスポリン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカネット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、放射線造影剤、もしくはストレプトゾトシンなどの毒物曝露の種類）、臨床的変数（例えば、血圧、温度、呼吸速度）、リスクスコア（APACHE スコア、PREDTICT スコア、UA/NSTEMI のTIMI リスクスコア、フラミンガムリスクスコア、Thakara (J. Am. Soc. Nephrol. 16: 162 - 68, 2005)、Mehran (J. Am. Coll. Cardiol. 44: 1393 - 99, 2004)、Wijeyesundera (JAMA 297: 1801 - 9, 2007)、Goldstein および Chawla (Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5: 943 - 49, 2010) または Chawla (Kidney Intl. 68: 2274 - 80, 2005) のリスクスコア)、糸球体濾過量、推定糸球体濾過量、尿生産率、血清もしくは血漿のクレアチニン濃度、尿クレアチニン濃度、ナトリウムの分画排泄率、尿ナトリウム濃度、血清もしくは血漿のクレアチニンに対する尿クレアチニンの比、尿比重、尿浸透圧、血漿の尿素窒素に対する尿の尿素窒素の比、クレアチニンに対する血漿 BUN の比、尿ナトリウム / (尿クレアチニン / 血漿クレアチニン) として計算される腎不全の指

10

20

30

40

50



標、血清または血漿の好中球ゼラチナーゼ (NGAL) 濃度、尿のNGAL濃度、血清もしくは血漿のシスタチンC濃度、血清もしくは血漿の心臓トロポニン濃度、血清もしくは血漿のBNP濃度、血清もしくは血漿のNTproBNP濃度、および血清もしくは血漿のproBNP濃度からなる群から選択される、対象について測定される1つ以上の変数と、アッセイ結果 (複数可) とを組み合わせてもよい。1種類以上の腎臓損傷マーカーのアッセイ結果 (複数可) と組み合わせてもよい腎機能の他の尺度は、本明細書の以下に、およびHarrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741 - 1830、ならびにCurrent Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47<sup>th</sup> Ed, McGraw Hill, New York, pages 785 - 815 (これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組込まれる) に記載されている。

10

#### 【0029】

2種類以上のマーカーを測定する時、これらの個々のマーカーを、同時に得られる試料において測定するか、または別の (例えば、より早くもしくはより遅い) 時に得られる試料から測定してもよい。これらの個々のマーカーを、同じまたは異なる体液試料において測定してもよい。例えば、1種類の腎臓損傷マーカーを血清または血漿試料において測定し、別の腎臓損傷マーカーを尿試料において測定してもよい。さらに、可能性の割り当ては、個々の腎臓損傷マーカーアッセイの結果と、1つ以上の追加変数における経時変化とを組み合わせてもよい。

20

#### 【0030】

関連する様々な態様において、本発明は、本明細書記載の方法を実行するための装置およびキットにも関連する。適切なキットは、記載の閾値比較を実行するための説明書と共に、少なくとも1つの記載される腎臓損傷マーカーのアッセイを実行するのに十分である試薬を含む。

#### 【0031】

特定の実施形態において、かかるアッセイを実行するための試薬はアッセイ装置に供給され、かかるアッセイ装置はかかるキットに含まれてもよい。好ましい試薬は、1種類以上の固相抗体を含み、この固相抗体は、固相支持体に結合した目的のバイオマーカーの標的 (複数可) を検出する抗体を含み得る。サンドイッチ型アッセイの場合、かかる試薬は、1種類以上の検出可能な程度に標識された抗体も含み、この検出可能な程度に標識された抗体は、検出可能な標識に結合した目的のバイオマーカーの標的 (複数可) を検出する抗体を含み得る。アッセイ装置の一部として提供され得る追加の随機的要素を、本明細書の以下に記載する。

30

#### 【0032】

検出可能な標識は、それら自体検出可能 (例えば、蛍光性の部分、電気化学的標識、ec1 (電気化学発光) 標識、金属キレート、コロイド金属粒子など) である分子、および検出可能な反応産物 (例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼなどの酵素、アルカリホスファターゼなど) の産生によって、または、それ自体検出可能であり得る特異的結合分子 (例えば、二次抗体、ピオチン、ジゴキシゲニン、マルトース、オリゴヒスチジン、2, 4 - ジニトロベンゼン、フェニルヒ酸 (phenylarsenate)、ssDNA、dsDNAなど) の使用を経て間接的に検出され得る分子を含み得る。

40

#### 【0033】

シグナル発生要素からのシグナルの産生を、当業で周知の様々な光学的、音響上、電気化学的な方法および器具を用いて行うことができる。検出モードの例として、蛍光発光、放射化学検出、反射率、吸光度、電流測定、伝導性、インピーダンス、インターフェロメトリー、偏光解析法などが挙げられる。これらの方法のうちの方法において、固相抗体は、シグナル産生のトランスデューサー (例えば、回折格子、電気化学センサーなど) に結合するが、他の方法において、固相抗体から空間的に離れたトランスデューサー (例えば、励起光源および光学検出器を使用する蛍光光度計) によりシグナルを産生する

50

。このリストは、限定するようには意図しない。抗体ベースのバイオセンサーも使用して、任意選択で標識分子を必要としない検体の存在または量を決定してもよい。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明は、1種類以上の腎臓損傷マーカーの測定を経て、腎機能への損傷、腎機能の低下、および/または急性腎不全を患う対象もしくはそれらを患うリスクのある対象における診断、鑑別診断、リスク層化、監視、分類ならびに治療計画の決定のための方法および組成物に関連する。様々な実施形態において、血清クレアチニンおよび尿排出量のうちの1つ以上の測定濃度と組み合わせたTIMP2およびIGFBP7のうちの1つ以上の測定される尿中濃度は、対象の腎臓状態と相関する。好ましい組み合わせは、尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン；尿中TIMP2 / 尿排出量；尿中TIMP2 × 血清クレアチニン / 尿排出量；尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン；尿中IGFBP7 / 尿排出量；および尿中IGFBP7 × 血清クレアチニン / 尿排出量を含む。これらの表現では、演算子「×」および「/」は、それぞれ乗算および除算を示す。アッセイ結果 / 臨床兆候を組み合わせる他の方法は、多変数ロジスティック回帰、対数線形モデル、ニューラル・ネットワーク解析、n / m解析、ディシジョンツリー解析などを含む。これは限定を意味するものではない。

10

【0035】

本明細書の目的のために、以下の定義を適用する。

20

【0036】

本明細書で使用する「腎機能への損傷」は、腎機能の尺度における突然（14日以内、好ましくは7日以内、より好ましくは72時間以内、さらにより好ましくは48時間以内、さらにより好ましくは24時間以内、および最も好ましくは12～18時間以内）の測定可能な低下である。かかる損傷を、例えば、糸球体濾過量または推定GFRの減少、尿排出量の低下、血清クレアチニンの増加、血清シスタチンCの増加、腎置換療法の必要性などによって明らかにしてもよい。「腎機能の改善」は、腎機能の尺度における突然（14日以内、好ましくは7日以内、より好ましくは72時間以内、さらにより好ましくは48時間以内）の測定可能な増加である。GFRを測定および/または評価する好ましい方法を、本明細書の以下に記載する。

30

【0037】

本明細書で使用する「腎機能の低下」は、0.1 mg / dL以上（8.8 μmol / L）の血清クレアチニンの絶対的増加、20%（ベースラインから1.2倍）以上の血清クレアチニンの増加の割合、または尿排出量の低下（1時間あたり0.5 ml / kgより低い実証された乏尿）によって明らかにされる腎臓機能における突然（14日以内、好ましくは7日以内、より好ましくは72時間以内、さらにより好ましくは48時間以内）の低下である。

【0038】

本明細書で使用する「急性腎不全」または「ARF」は、0.3 mg / dL以上（26.4 μmol / l）の血清クレアチニンの絶対的増加、50%（ベースラインから1.5倍）以上の血清クレアチニンの増加の割合、または尿排出量の低下（少なくとも6時間の間、1時間あたり0.5 ml / kgより低い実証された乏尿）によって明らかにされる腎臓機能における突然（14日以内、好ましくは7日以内、より好ましくは72時間以内、さらにより好ましくは48時間以内）の低下である。この用語は、「急性腎臓損傷」または「AKI」と同義である。

40

【0039】

本明細書で使用する「メタロプロテイナーゼ阻害剤2」または「TIMP2」という用語は、生体試料中に存在し、メタロプロテイナーゼ阻害剤2前駆体に由来する1種類以上のポリペプチドを表す。ヒト前駆体配列（Swiss-Prot P16035（配列番

50

号 1 ) ) を以下に表す。

【化 1】

10	20	30	40	50	60	
MGAAARTLRL ALGLLLLATL LRPADACSCS PVHPQQAFCN ADVVIRAKAV SEKEVDSGND						
70	80	90	100	110	120	
IYGNPIKRIQ YEIKQIKMFK GPEKDIEFIY TAPSSAVCGV SLDVGGKKEY LIAGKAEGDG						
130	140	150	160	170	180	10
KMHITLCDFI VPWDTLSTTQ KKSILNHRYQM GCECKITRCP MIPCYISSPD ECLWMDWVTE						
190	200	210	220			
KNINGHQAKF FACIKRSDGS CAWYRGAAPP KQEFLDIEDP						

【 0 0 4 0】

以下のドメインが、メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 において同定された。

【化 2】

残基	長さ	ドメイン ID	20
1-26	26	単一ペプチド	
27-220	194	メタロプロテイナーゼ阻害剤 2	

【 0 0 4 1】

本明細書で使用されるように、「インシュリン様増殖因子 結合タンパク質 7」または「IGFBP7」は、生物学的試料中に存在し、インシュリン様増殖因子 結合タンパク質 7 前駆体に由来する 1 種類以上のポリペプチドを指す。ヒト前駆体配列 (Swiss - Prot Q16270 (配列番号: 2)) は以下の通りである。

【化 3】

10	20	30	40	50	60	
MERPSLRALL LGAAGLLLLL LPLSSSSSSD TCGPCEPASC PPLPPLGCLL GETRDACGCC						
70	80	90	100	110	120	
PMCARGEGERP CGGGGAGRGY CAPGMECVKS RKRRKGKAGA AAGGPGVSGV CVCKSRYPVC						
130	140	150	160	170	180	40
GSDGTTYPST CQLRAASQRA ESRGEKAITQ VSKGTCEQGP SIVTPPKDIW NVTGAQVYLS						
190	200	210	220	230	240	
CEVIGIPTPV LIWNKVKRGH YGVQRTELLP GDRDNLAIQT RGGPEKHEVT GWVLVSPLSK						
250	260	270	280			
EDAGEYECHA SNSQGQASAS AKITVVDALH EIPVKKGEGA EL						

【 0 0 4 2】

50

以下のドメインを、インシュリン様増殖因子 結合タンパク質 7 において同定した。

【化 4】

残基	長さ	ドメイン ID
1-26	26	単一ペプチド
27-282	256	インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7

【0043】

本明細書で使用する、検体の「存在または量とシグナルを関連づける」という用語は、以下の理解を示す。典型的には、所望の検体の既知濃度を用いて計算される標準曲線の使用を経て、アッセイシグナルを検体の存在または量と関連づける。この用語は、本明細書で使用されるように、アッセイが、生理的に適切な濃度の検体の存在または量を示す検出可能なシグナルを発生することができる場合、アッセイは、検体を「検出するように構成」される。ポリペプチドがこのアッセイにおいて使用される抗体または複数の抗体に結合するのに必要なエピトープ（複数可）を含む限り、抗体エピトープは約 8 アミノ酸であるので、所望のマーカを検出するように構成されるイムノアッセイは、マーカ配列と関連するポリペプチドも検出するであろう。本明細書記載の腎臓損傷マーカの 1 種類などのバイオマーカに関して、本明細書で使用する「関連マーカ」という用語は、マーカそれ自体の代替としてもしくは独立したバイオマーカ類として検出され得る特定のマーカまたはその生合成の親マーカのうちの 1 つ以上の断片、バリエーションなどを表す。この用語は、生体試料中に存在し、結合タンパク質類、受容体類、ヘパリン、脂質類、糖類などの追加種と複合体を形成するバイオマーカ前駆体由来する 1 種類以上のポリペプチドも表す。

【0044】

この点において、当業者は、イムノアッセイから得られるシグナルが、1 種類以上の抗体および標的生体分子（すなわち、検体）とこれらの抗体が結合する必須のエピトープ（複数可）を含むポリペプチドとの間で形成される複合体の直接的な結果であると理解するであろう。かかるアッセイは全長のバイオマーカを検出し、このアッセイ結果は所望のバイオマーカの濃度として表され得るが、実際は、このアッセイのシグナルは、試料中に存在する全てのかかる「免疫反応性」ポリペプチドの結果である。バイオマーカの発現を、タンパク質測定（ドットプロット、ウェスタンブロット、クロマトグラフ法、質量分析法など）および核酸測定（mRNA 定量化）を含むイムノアッセイ以外の手段によって決定してもよい。このリストは、限定するようには意図されない。

【0045】

本明細書で使用する「陽性進行」を表すマーカという用語は、疾患または病気を患わない対象に対して、疾患または病気を患う対象において増加していると決定されるマーカを表す。本明細書で使用する「陰性進行」を表すマーカという用語は、疾患または病気を患わない対象に対して、疾患または病気を患う対象において減少していると決定されるマーカを表す。

【0046】

本明細書で使用する「対象」という用語は、ヒトまたはヒトではない生物を表す。したがって、本明細書記載の方法および組成物は、ヒトおよび動物の両方の疾患に適用できる。さらに、対象は生物であることが好ましいが、本明細書記載の発明は、死後の検体において同様に使用してもよい。好ましい対象はヒトであり、最も好ましくは「患者」であり、本明細書で使用する患者は、疾患または病気の医療を受けている、生きているヒトを表す。これには、病気が分からない、病状の兆候について調べられているヒトが含まれる。

【0047】

検体は試料において測定されることが好ましい。かかる試料を、対象から取得するか、または対象に提供されることが意図される生体物質から取得してもよい。例えば、試料は

10

20

30

40

50

、対象への移植の可能性について評価されている腎臓から取得してもよく、検体測定を用いて、以前から存在する損傷についてこの腎臓を評価してもよい。試料は、体液試料であることが好ましい。

#### 【0048】

本明細書で使用する「体液試料」という用語は、患者または移植提供者などの所望の対象の診断、予後診断、分類または評価の目的のために取得される体液の試料を表す。特定の実施形態において、かかる試料を、進行している病気の予後または病気における治療計画の効果を決定する目的のために取得してもよい。好ましい体液試料には、血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、唾液、痰、および胸水が含まれる。さらに、特定の体液試料は、分画または精製の手順後に、例えば、全血を血清または血漿の成分へ分離した後に、より容易に解析されるということを当業者は理解するであろう。

10

#### 【0049】

本明細書で使用する「診断」という用語は、患者がある疾患または病気を患っているか否かの可能性 (probability) (「可能性 (likelihood)」) を当業者が評価および/または決定することができる方法を表す。本発明の場合、「診断」は、任意選択で、他の臨床的特徴と共に本発明の腎臓損傷マーカーについてのアッセイ、最も好ましくはイムノアッセイの結果を用いて、試料を取得し、アッセイする対象の急性腎臓損傷またはARFの診断(すなわち、発生もしくは不発生)に達するステップを含む。かかる診断が「決定される」ということは、この診断が100%正確であることを意味することは意図しない。多くのバイオマーカーが複数の病気を示す。熟練した臨床医は、情報の真空状態においてバイオマーカーの結果を用いないが、むしろ、他の臨床的徴候と共に試験結果を用いて、診断に達する。したがって、一方の所定の診断の閾値における測定バイオマーカーのレベルは、他方の所定の診断の閾値の測定レベルに対して、対象における疾患の発生の可能性が高いことを示す。

20

#### 【0050】

同様に、予後診断のリスクは、所定の経過または結果が起こる可能性 (probability) (「可能性 (likelihood)」) を示唆する。病的状態の可能性の増加(例えば、腎機能の悪化、将来的なARF、または死)と同じく関係がある予後指標のレベルまたはレベルの変化を、患者における有害事象の「可能性の増加を示している」と見なす。

30

#### 【0051】

##### マーカーアッセイ

一般に、イムノアッセイは、所望のバイオマーカーを含むまたは含むと思われる試料と、このバイオマーカーと特異的に結合する少なくとも1種類の抗体とを接触させるステップを含む。その後、この試料中のポリペプチドとこの抗体が結合することにより形成される複合体の存在または量を示すシグナルが発生する。その後、このシグナルは、この試料中のバイオマーカーの存在または量に関連する。バイオマーカーの検出および解析のための多数の方法および装置が当業者に周知である。例えば、米国特許第6,143,576号、同第6,113,855号、同第6,019,944号、同第5,985,579号、同第5,947,124号、同第5,939,272号、同第5,922,615号、同第5,885,527号、同第5,851,776号、同第5,824,799号、同第5,679,526号、同第5,525,524号、および同第5,480,792号明細書、ならびにThe Immunoassay Handbook, David Wild, ed. Stockton Press, New York, 1994を参照されたい。これらの各々は、全ての表、図および特許請求の範囲を含めて、参照によりその全体が本明細書に組込まれる。

40

#### 【0052】

当業で知られるこれらのアッセイ装置および方法は、様々なサンドイッチアッセイ、競合アッセイ、または非競合アッセイの形式で標識分子を利用し、所望のバイオマーカーの存在または量と関連するシグナルを発生することができる。適切なアッセイ形式には、ク

50

ロマトグラフ法、質量分析法、およびタンパク質「プロットティング」法も含まれる。さらに、標識分子を必要とせず、かかるバイオセンサーおよび光学イムノアッセイなどの特定の方法および装置を用いて、検体の存在または量を決定してもよい。例えば、米国特許第5,631,171号、および同第5,955,377号明細書を参照されたい。これらの各々は、全ての表、図および特許請求の範囲を含めて、参照によりその全体が本明細書に組込まれる。ベックマン社のACCES（登録商標）、アボット社のAXSYM（登録商標）、ロッシュ社のELCYS（登録商標）、デイドベ어링社のSTRATUS（登録商標）のシステムを含むがそれらに限定されないロボット計測手段は、イムノアッセイを実行することができるイムノアッセイ分析器に含まれることも当業者は理解する。しかし、任意の適切なイムノアッセイは、例えば、酵素結合イムノアッセイ（ELISA）、ラジオイムノアッセイ（RIA）、競合結合アッセイなどを利用してよい。

10

#### 【0053】

抗体または他のポリペプチドを、アッセイにおいて使用するための様々な固形支持体上に固定化してもよい。特異的結合メンバーを固定化するために使用され得る固相は、固相結合アッセイの固相として開発および/または使用される固相を含む。適切な固相の例として、メンブランフィルター、セルローススペースのペーパー紙、（重合体、ラテックス、常磁性の粒子を含む）ビーズ、ガラス、シリコンウエハー、微小粒子、ナノ粒子、TentaGel、AgroGel、PEGAGel、SPOCCゲルならびにマルチウェルプレートが挙げられる。アッセイの条片（strip）を、固形支持体上のアレイに抗体または複数の抗体をコーティングすることにより調製することができる。その後、この条片を試験試料に浸し、洗浄および検出ステップを経て迅速に処理し、有色点などの測定可能なシグナルを発生させることができる。抗体または他のポリペプチドを、アッセイ装置表面に直接結合させるか、または間接的に結合させるかのいずれかにより、アッセイ装置の特異的ゾーンに結合させてもよい。後者の例において、抗体または他のポリペプチドを、粒子または他の固形支持体上に固定化してもよく、その固形支持体をこの装置表面に固定化してもよい。

20

#### 【0054】

生物アッセイは検出法を必要とし、結果の定量化の最も一般的な方法の1つは、試験している生物システム中の成分の1つに親和性を有するタンパク質または核酸に、検出可能な標識を結合させることである。検出可能な標識には、それ自体検出可能な（例えば、蛍光部分、電気化学標識、金属キレートなどの）分子、および検出可能な反応生成物（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼなどの酵素）の産生によって、またはそれ自体検出可能である特異的結合分子（例えば、ビオチン、ジゴキシゲニン、マルトース、オリゴヒスチジン、2,4-ジニトロベンゼン、フェニルヒ酸、ssDNA、dsDNAなど）によって間接的に検出され得る分子が含まれ得る。

30

#### 【0055】

固相および検出可能な標識複合体の調製には、多くの場合、化学的架橋剤の使用が含まれる。クロスリンク試薬には少なくとも2つの反応基が含まれ、一般的に、（同一の反応基を含む）同種官能性クロスリンカーおよび（同一ではない反応基を含む）異種官能性クロスリンカーに分けられる。アミン、スルフヒドリル基を介して結合するか、または非特異的に反応する同種二機能性クロスリンカーは、多くの商業的供給源から入手可能である。マレイミド、アルキルおよびアリールハロゲン化物、 $\alpha$ -ハロアシル、ピリジルジスルフィドは、チオール反応基である。マレイミド、アルキルおよびアリールハロゲン化物、および $\alpha$ -ハロアシルはスルフヒドリル基と反応し、チオールエーテル結合を形成するが、ピリジルジスルフィドはスルフヒドリル基と反応し、混合ジスルフィドを産生する。このピリジルジスルフィド産物は切断可能である。イミドエステルは、タンパク質-タンパク質クロスリンクにも非常に有用である。成功する結合に対して異なる性質を各々組み合わせている、様々な異種二機能性クロスリンカーが市販されている。

40

#### 【0056】

特定の態様において、本発明は、記載の腎臓損傷マーカーの解析のためのキットを提供

50

する。このキットは、腎臓損傷マーカーの少なくとも1種類の抗体を含む少なくとも1種類の試験試料の解析のための試薬類を含む。このキットは、本明細書記載の診断および/または予後の相関のうちの1つ以上を行う装置および使用説明書も含み得る。好ましいキットには、検体について、サンドイッチアッセイを実行するための抗体ペア、または競合アッセイを実行するための標識種が含まれるであろう。抗体ペアは、固相に結合する一次抗体および検出可能な標識に結合する二次抗体を含むことが好ましく、この一次および二次抗体の各々は、腎臓損傷マーカーと結合する。これらの抗体の各々は、モノクローナル抗体であることが最も好ましい。このキットを使用するための、および相関を行うための使用説明書はラベルの形式で存在することができ、このラベルは、その製造、輸送、販売または使用の期間のいかなる時にも、キットに付着しているか、またはそうでなければ、キットに伴う任意の記入または記録された資料を表す。例えば、ラベルという用語は、広告ビラおよびパンフレット、包装材料、使用説明書、オーディオまたはビデオカセット、コンピューターディスク、および直接キットにインプリントされた文書を包含する。

#### 【0057】

##### 抗体

本明細書で使用する「抗体」という用語は、抗原またはエピトープと特異的に結合することができる免疫グロブリン遺伝子もしくは複数の免疫グロブリン遺伝子、もしくはその断片に由来する、それらを手本にするまたはそれらによって実質的にコードされるペプチドもしくはポリペプチドを表す。例えば、Fundamental Immunology, 3rd Edition, W. E. Paul, ed., Raven Press, N. Y. (1993); Wilson (1994); J. Immunol. Methods 175: 267-273; Yarmush (1992) J. Biochem. Biophys. Methods 25: 85-97を参照されたい。抗体という用語は、抗原に結合する能力を保有する抗原結合部分、すなわち「抗原結合部位」(例えば、断片、サブシケンス、相補性決定領域(CDR))を含み、(i) VL、VH、CLおよびCH1ドメインからなる一価の断片であるFab断片；(ii) ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって結合される2つのFab断片からなる二価の断片であるF(ab')<sub>2</sub>断片；(iii) VHおよびCH1ドメインからなるFd断片；(iv) 抗体の単一アームのVLおよびVHドメインからなるFv断片；(v) VHドメインからなるdAb断片(Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546)ならびに(vi) 単離された相補性決定領域(CDR)を含む。一本鎖抗体も、参照により「抗体」という用語に含まれる。

#### 【0058】

本明細書記載のイムノアッセイにおいて使用する抗体は、本発明の腎臓損傷マーカーに特異的に結合することが好ましい。「特異的に結合する」という用語は、抗体は、上記のように、その抗体が結合するエピトープ(複数可)を提示する任意のポリペプチドと結合するので、抗体は、その指定された標的と独占的に結合するということを示すようには意図しない。むしろ、適切なエピトープ(複数可)を提示しない非標的分子に対する親和性と比較した時、抗体の指定された標的に対する親和性が約5倍を超える場合、抗体は「特異的に結合する」。非標的分子に対する親和性よりも標的分子に対する抗体の親和性は、好ましくは少なくとも約5倍を超える、好ましくは10倍を超える、より好ましくは25倍を超える、さらにより好ましくは50倍を超える、最も好ましくは100倍以上であろう。好ましい実施形態において、好ましい抗体は少なくとも約 $10^7 \text{ M}^{-1}$ の親和性、好ましくは約 $10^8 \text{ M}^{-1}$  ~ 約 $10^9 \text{ M}^{-1}$ の間の親和性、約 $10^9 \text{ M}^{-1}$  ~ 約 $10^{10} \text{ M}^{-1}$ の間の親和性、または約 $10^{10} \text{ M}^{-1}$  ~ 約 $10^{12} \text{ M}^{-1}$ の間の親和性で結合する。

#### 【0059】

親和性は、 $K_d = k_{off} / k_{on}$  ( $k_{off}$ は解離速度定数であり、 $k_{on}$ は会合速度定数であり、 $K_d$ は平衡定数である)として計算される。親和性を、様々な濃度(c)における標識リガンドの結合の割合(fraction bound)(r)を測定すること

によって、平衡状態で決定することができる。スキッチャード方程式： $r / c = K ( n - r )$ （式中、 $r$  = 平衡状態における結合リガンドのモル / 受容体のモル； $c$  = 平衡状態における遊離リガンド濃度； $K$  = 平衡結合定数；および  $n = 1$  つの受容体分子あたりのリガンド結合部位の数）を用いて、これらのデータをグラフにする。グラフ解析により、 $r / c$  を Y 軸上にプロットするのに対して、 $r$  を X 軸上にプロットし、このようにして、スキッチャードプロットを作成する。スキッチャード解析による抗体親和性測定法は当業で周知である。例えば、van Erp et al., J. Immunoassay 12: 425 - 43, 1991; Nelson and Griswold, Comput. Methods Programs Biomed. 27: 65 - 8, 1988 を参照されたい。

10

#### 【0060】

「エピトープ」という用語は、抗体に特異的に結合することができる抗原決定基を表す。エピトープは、大抵、アミノ酸または糖の側鎖などの分子の化学的な活性表面集団からなり、大抵、特定の 3 次元構造の特性および、特定の電荷特性を有する。立体構造エピトープおよび非立体構造エピトープを、変性溶媒の存在下で、前者との結合を失うが後者との結合は失わないという点において区別する。

#### 【0061】

多数の刊行物が、選択される検体に結合するポリペプチドのライブラリーを作製し、スクリーニングを行うファージディスプレイ法の使用について論じている。例えば、Cwirrla et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 6378 - 82, 1990; Devlin et al., Science 249, 404 - 6, 1990, Scott and Smith, Science 249, 386 - 8, 1990; および Ladner らの米国特許第 5, 571, 698 号明細書を参照されたい。ファージディスプレイ法の基本概念は、スクリーニングされるポリペプチドをコードする DNA とこのポリペプチドとの間の物理的結合の確立である。この物理的結合は、このポリペプチドをコードするファージゲノムを封入するカプシドの一部としてポリペプチドを提示するファージ粒子によってもたらされる。ポリペプチドとそれらの遺伝物質との間の物理的結合の確立は、異なるポリペプチドを有する非常に多数のファージの同時マスキングを可能にする。標的に対する親和性を有するポリペプチドを提示するファージはこの標的に結合し、これらのファージを、この標的に対する親和性スクリーニングによって濃縮する。これらのファージから提示されるポリペプチドの同一性を、それらのそれぞれのゲノムから決定することができる。その後、これらの方法を用いて、所望の標的に対する結合親和性を有するとして同定されるポリペプチドを、常法により、大量に合成することができる。例えば、米国特許第 6, 057, 098 号明細書を参照されたい。これは、全ての表、図および特許請求の範囲を含めて、その全体が本明細書に組込まれる。

20

30

#### 【0062】

その後、これらの方法によって産生される抗体を、所望の精製ポリペプチドとの親和性および特異度について最初にスクリーニングし、必要であれば、これらの結果を、結合から排除されることが望まれるポリペプチドとの抗体の親和性および特異度を比較することによって選択してもよい。このスクリーニング手順は、マイクロタイタープレートの別々のウェルに、精製ポリペプチドを固定化することを含み得る。その後、有望な抗体または抗体群を含む溶液を、それぞれのマイクロタイターウェルに入れ、約 30 分 ~ 2 時間の間インキュベートする。その後、このマイクロタイターウェルを洗浄し、標識二次抗体（例えば、産生される抗体がマウス抗体である場合、アルカリホスファターゼに結合した抗マウス抗体）をこれらのウェルに添加し、約 30 分間インキュベートし、その後洗浄する。基質をこれらのウェルに添加し、固定化ポリペプチド（複数可）に対する抗体が存在する場合、呈色反応が現れる。

40

#### 【0063】

その後、そのように同定される抗体を、選択されるアッセイデザインにおいて親和性お

50



よび特異度についてさらに解析をしてもよい。標的タンパク質のイムノアッセイの開発において、選択された抗体を用いて、イムノアッセイの感度および特異度を判断するために、精製標的タンパク質は標準物質として作用する。様々な抗体の結合親和性は異なり、（例えば、サンドイッチアッセイにおいて）特定の抗体ペアは立体的にお互い干渉し得るなどの理由により、抗体アッセイの性能は、抗体の絶対的な親和性および特異度よりも重要な尺度であり得る。

#### 【 0 0 6 4 】

本開示は、抗体ベースの結合アッセイについて詳細に記載しているが、アッセイにおける結合種として抗体に代わるものが当業で公知である。これらには、特定の標的、アプタマーなどの受容体が含まれる。アプタマーは、特異的標的分子に結合するオリゴ核酸またはペプチド分子である。アプタマーは、通常、大きなランダム配列プールからそれらを選択することによって作り出されるが、天然アプタマーも存在する。改善されたインビボ安定性または改善された送達特性などの改善された特性をリガンドに与える修飾ヌクレオチドを含む高親和性アプタマー。このような修飾の例として、リボースの位置、リン酸の位置および/または塩基の位置における化学的置換が挙げられ、アミノ酸側鎖官能性が含まれ得る。

#### 【 0 0 6 5 】

##### アッセイの相関

バイオマーカーの使用に関して本明細書で使用する「相関する」という用語は、患者におけるバイオマーカー（複数可）の存在または量を、ある病気を患っていると知られている、もしくはある病気を患うリスクのあることが知られているヒト、またはある病気にかかっていないことが知られているヒトにおけるその存在または量とを比較することを表す。多くの場合、これは、バイオマーカー濃度の形式のアッセイ結果と、疾患の発生もしくは不発生またはある将来的な予後の可能性を示すと選択される所定の閾値とを比較する形式をとる。

#### 【 0 0 6 6 】

診断の閾値を選択することには、とりわけ、疾患の可能性の考慮、異なる試験の閾値における正確な診断と正確ではない診断の分配、診断に基づく治療（もしくは治療ができないこと）の結果の予測が含まれる。例えば、非常に有効であり、リスクのレベルが低い特異的治療を施すことを考慮する時、臨床医は実質的な診断の不確実性を容認することができるので、試験を必要としない。一方、治療選択は効果がなく、リスクが高い状況において、多くの場合、臨床医は、程度の高い診断の確実性を必要とする。したがって、費用/有益な解析には、診断の閾値を選択することが含まれる。

#### 【 0 0 6 7 】

適切な閾値を、様々な方法で決定することができる。例えば、心臓トロポニンを用いる急性心筋梗塞の診断のための1つの推奨される診断の閾値は、健常集団において見られる濃度の97.5%である。別の方法では、同じ患者の一連の試料を調べて、事前のベースラインの結果を用いて、バイオマーカーレベルの一時的な変化を監視してもよい。

#### 【 0 0 6 8 】

集団研究も用いて、判定閾値を選択してもよい。受信者動作特性（「ROC」）は、第二次世界大戦中に、レーダー画像解析のために開発されたシグナル検出理論の分野から生じ、多くの場合、ROC解析を用いて、「病気の」亜集団と「無病の」亜集団とを一番有効に区別することができる閾値を選択する。この場合の偽陽性は、ヒトの試験結果は陽性であるが、実際には病気ではない時に起こる。一方、偽陰性は、ヒトの試験結果は陰性であり、健常であると示唆されるが、実際には疾患を有する時に起こる。判定閾値が絶えず変化するので、ROC曲線を描くために、真陽性率（TPR）および偽陽性率（FPR）を決定する。TPRは感度と同等のものであり、FPRは1 - 特異度と同等であるので、ROCグラフは、時々、感度対（1 - 特異度）のプロットと呼ばれる。完璧な試験では、ROC曲線下の面積は1.0であり、ランダムな試験では、面積は0.5であろう。閾値を、特異度および感度の許容レベルをもたらしように選択する。

## 【 0 0 6 9 】

この文脈において、「病気の」（亜集団）とは、1つの特徴（疾患もしくは病気の存在またはある予後の発生）を有する集団を表すことを意味し、「無病の」（亜集団）とは、その特徴を欠く集団を表すことを意味する。単一の判定閾値は、かかる方法の最も単純な適用であるが、複数の判定閾値を使用してもよい。例えば、第一の閾値を下回る場合、比較的高い信頼度で疾患が存在しないと割り当てることができ、また、第二の閾値を超える場合、比較的高い信頼度で疾患の存在を割り当てることができる。2つの閾値の間は、確定できないと考えることができる。これは、実際、単なる例であることを意味する。

## 【 0 0 7 0 】

閾値の比較に加えて、アッセイ結果を患者の分類（疾患の発生もしくは不発生、予後の可能性など）と相関させる他の方法には、決定木、ルールセット、ベイズ法、およびニューラル・ネットワーク法が含まれる。これらの方法は、対象が多数の分類から外れて1つの分類に属する程度を表す確立値を生み出すことができる。

## 【 0 0 7 1 】

試験精度の尺度を、Fischer et al., Intensive Care Med. 29: 1043-51, 2003に記載のように取得してもよく、これらを用いて、所定のバイオマーカーの有効性を決定してもよい。これらの尺度には、感度および特異度、予測値、尤度比、診断オッズ比、およびROC曲線面積が含まれる。ROCプロットの曲線下の面積（「AUC」）は、分類指標が、ランダムに選択される陰性の場合よりも、ランダムに選択される陽性の場合を高く位置づける可能性に等しい。ROC曲線下の面積は、2つのグループが連続データである場合を考慮する、2つのグループ間において得られるスコア間の中央値の違いについて検定をするマン・ホイットニーU検定、またはランクのウィルコクソン検定と同等であると考えられ得る。

## 【 0 0 7 2 】

上記で論じたように、適切な検定は、これらの様々な尺度に関する以下の結果のうちの1つ以上を示し得る：0.5を超える、好ましくは少なくとも0.6、より好ましくは少なくとも0.7、さらにより好ましくは少なくとも0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、最も好ましくは少なくとも0.95の特異度、および0.2を超える、好ましくは0.3を超える、より好ましくは0.4を超える、さらにより好ましくは少なくとも0.5、さらにより好ましくは0.6、さらにより好ましくは0.7を超える、さらにより好ましくは0.8を超える、より好ましくは0.9を超える、最も好ましくは0.95を超える対応する感度；0.5を超える、好ましくは少なくとも0.6、より好ましくは少なくとも0.7、さらにより好ましくは少なくとも0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、最も好ましくは少なくとも0.95の感度、および、0.2を超える、好ましくは0.3を超える、より好ましくは0.4を超える、さらにより好ましくは少なくとも0.5、さらにより好ましくは0.6、さらにより好ましくは0.7を超える、さらにより好ましくは0.8を超える、より好ましくは0.9を超える、最も好ましくは0.95を超える対応する特異度；少なくとも75%特異度と組み合わせて少なくとも75%の感度；0.5を超える、好ましくは少なくとも0.6、より好ましくは0.7、さらにより好ましくは少なくとも0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、最も好ましくは少なくとも0.95のROC曲線面積；1とは異なり、好ましくは少なくとも約2以上もしくは約0.5以下、より好ましくは少なくとも約3以上もしくは約0.33以下、さらにより好ましくは少なくとも約4以上もしくは約0.25以下、さらにより好ましくは少なくとも約5以上もしくは約0.2以下、最も好ましくは少なくとも約10以上もしくは約0.1以下のオッズ比；1を超える、少なくとも約2、より好ましくは少なくとも約3、さらにより好ましくは少なくとも約5、最も好ましくは少なくとも約10の（感度 / （1 - 特異度）として計算される）陽性尤度比；または1より低い、約0.5以下、より好ましくは約0.3以下、最も好ましくは約0.1以下の（1 - 感度 / 特異度として計算される）陰性尤度比。

## 【 0 0 7 3 】

追加の臨床的徴候を、本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの結果（複数可）と組み合わせてもよい。これらには、腎臓の状態と関連する他のバイオマーカーが含まれる。一般的なバイオマーカー名、続いてそのバイオマーカーまたはその親の Swiss - Prot 登録番号を記載する以下のものが、例として含まれる：アクチン（P 6 8 1 3 3）、アデノシンデアミナーゼ結合タンパク質（D P P 4、P 2 7 4 8 7）、 $\alpha$ -1-酸性糖タンパク質 1（P 0 2 7 6 3）、 $\alpha$ -1-ミクログロブリン（P 0 2 7 6 0）、アルブミン（P 0 2 7 6 8）、アンジオテンシノゲナーゼ（Angiotensinogenase）（レニン、P 0 0 7 9 7）、アネキシン A 2（P 0 7 3 5 5）、 $\alpha$ -グルクロニダーゼ（P 0 8 2 3 6）、B-2-ミクログロブリン（P 6 1 6 7 9）、 $\beta$ -ガラクトシダーゼ（P 1 6 2 7 8）、BMP-7（P 1 8 0 7 5）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（proBNP、BNP-32、NTproBNP；P 1 6 8 6 0）、カルシウム結合タンパク質（S 1 0 0 - 、P 0 4 2 7 1）、炭酸脱水酵素（Q 1 6 7 9 0）、カゼインキナーゼ 2（P 6 8 4 0 0）、セルロプラスミン（P 0 0 4 5 0）、クラスタリン（P 1 0 9 0 9）、補体 C 3（P 0 1 0 2 4）、システインリッチタンパク質（CYR 6 1、O 0 0 6 2 2）、シトクロム C（P 9 9 9 9 9）、上皮細胞増殖因子（EGF、P 0 1 1 3 3）、エンドセリン-1（P 0 5 3 0 5）、エキソソームフェチュイン-A（Exosomal Fetuin-A）（P 0 2 7 6 5）、脂肪酸結合タンパク質、心臓（FABP3、P 0 5 4 1 3）、脂肪酸結合タンパク質、肝臓（P 0 7 1 4 8）、フェリチン（軽鎖、P 0 2 7 9 3；重鎖、P 0 2 7 9 4）、フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ（P 0 9 4 6 7）、GRO- $\alpha$ （CXCL1、（P 0 9 3 4 1）、成長ホルモン（P 0 1 2 4 1）、肝細胞増殖因子（P 1 4 2 1 0）、インシュリン様成長ホルモン I（P 0 1 3 4 3）、免疫グロブリン G、免疫グロブリン軽鎖（ $\kappa$  および  $\lambda$ ）、インターフェロン（P 0 1 3 0 8）、リゾチーム（P 6 1 6 2 6）、インターロイキン-1（P 0 1 5 8 3）、インターロイキン-2（P 6 0 5 6 8）、インターロイキン-4（P 6 0 5 6 8）、インターロイキン-9（P 1 5 2 4 8）、インターロイキン-12 p 4 0（P 2 9 4 6 0）、インターロイキン-13（P 3 5 2 2 5）、インターロイキン-16（Q 1 4 0 0 5）、L1細胞接着分子（P 3 2 0 0 4）、乳酸脱水酵素（P 0 0 3 3 8）、ロイシンアミノペプチダーゼ（P 2 8 8 3 8）、メブリン A - サブユニット（Q 1 6 8 1 9）、メブリン A - サブユニット（Q 1 6 8 2 0）、ミッドカイン（P 2 1 7 4 1）、MIP2- $\alpha$ （CXCL2、P 1 9 8 7 5）、MMP-2（P 0 8 2 5 3）、MMP-9（P 1 4 7 8 0）、ネトリン-1（O 9 5 6 3 1）、中性エンドペプチダーゼ（P 0 8 4 7 3）、オステオポンチン（P 1 0 4 5 1）、腎乳頭抗原 1（RPA1）、腎乳頭抗原 2（RPA2）、レチノール結合タンパク質（P 0 9 4 5 5）、リボヌクレアーゼ、S 1 0 0 カルシウム結合タンパク質 A 6（P 0 6 7 0 3）、血清アミロイド P 成分（P 0 2 7 4 3）、ナトリウム/水素交換アイソフォーム（NHE3、P 4 8 7 6 4）、スペルミジン/スペルミン N 1 - アセチルトランスフェラーゼ（P 2 1 6 7 3）、TGF- $\beta$  1（P 0 1 1 3 7）、トラスフェリン（P 0 2 7 8 7）、トレフォイル因子 3（TFF3、Q 0 7 6 5 4）、Toll 様タンパク質 4（O 0 0 2 0 6）、総タンパク質、尿細管間質性腎炎抗原（Q 9 U J W 2）、ウロモジュリン（タム - ホースフォールタンパク質、P 0 7 9 1 1）。

#### 【0074】

リスク層化を目的として、アディポネクチン（Q 1 5 8 4 8）、アルカリホスファターゼ（P 0 5 1 8 6）、アミノペプチダーゼ N（P 1 5 1 4 4）、カルピンジン D 2 8 k（P 0 5 9 3 7）、シスタチン C（P 0 1 0 3 4）、F1FO ATP 分解酵素の 8 サブユニット（P 0 3 9 2 8）、 $\alpha$ -グルタミルトランスフェラーゼ（P 1 9 4 4 0）、GSTa（ $\alpha$ -グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、P 0 8 2 6 3）、GSTpi（グルタチオン-S-トランスフェラーゼ P、GST クラス - pi、P 0 9 2 1 1）、IGFBP-1（P 0 8 8 3 3）、IGFBP-2（P 1 8 0 6 5）、IGFBP-6（P 2 4 5 9 2）、内在性膜タンパク質 1（Itm1、P 4 6 9 7 7）、インターロイキン-6（P 0 5 2 3 1）、インターロイキン-8（P 1 0 1 4 5）、インターロイキン-18（Q 1 4 1 1 6）、IP-10（10 kDa のインターフェロン- $\gamma$  誘導タンパク質、P 0 2 7

10

20

30

40

50

78)、IRPR(IFRD1、000458)、イソバレリル-CoA脱水素酵素(IVD、P26440)、I-TAC/CXCL11(O14625)、ケラチン19(P08727)、Kim-1(A型肝炎ウイルス細胞受容体1、O43656)、L-アルギニン：グリシンアミジノトランスフェラーゼ(P50440)、レプチン(P41159)、リボカリン2(NGAL、P80188)、MCP-1(P13500)、MIG(-インターフェロン誘導モノカインQ07325)、MIP-1a(P10147)、MIP-3a(P78556)、MIP-1(P13236)、MIP-1d(Q16663)、NAG(N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ、P54802)、有機イオン輸送体(OCT2、O15244)、オステオプロテジェリン(O14788)、P8タンパク質(O60356)、プラスミノーゲン活性化因子阻害剤1(PAI-1、P05121)、ProANP(1-98)(P01160)、タンパク質ホスファターゼ1-(PPI-、P62140)、Rab GDI-(P50395)、腎カリクレイン(Q86U61)、内在性膜タンパク質のRT1.B-1( )鎖(Q5Y7A8)、可溶性腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1A(sTNFR-1、P19438)、可溶性腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1B(sTNFR-1I、P20333)、メタロプロテイナーゼ3の組織阻害剤(TIMP-3、P35625)、uPAR(Q03405)を、本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの結果(複数可)と組み合わせてもよい。

10

#### 【0075】

本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの結果(複数可)と組み合わせてもよい他の臨床的徴候には、人口学的情報(例えば、体重、性別、年齢、人種)、病歴(例えば、家族の病歴、手術の種類、動脈瘤、鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、もしくは敗血症など以前から存在する疾患、NSAID、シクロスポリン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカネット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、放射線造影剤、もしくはストレプトゾトシンなどの毒物曝露の種類)、臨床的変数(例えば、血圧、温度、呼吸速度)、リスクスコア(APACHEスコア、PREDICTスコア、UA/NSTEMIのTIMIリスクスコア、フラミンガムリスクスコア)、糸球体濾過量、推定糸球体濾過量、尿生産率、血清もしくは血漿のクレアチニン濃度、腎乳頭抗原1(RPA1)測定、腎乳頭抗原2(RPA2)測定、尿クレアチニン濃度、ナトリウムの分画排泄率、尿ナトリウム濃度、血清もしくは血漿のクレアチニンに対する尿クレアチニンの比、尿比重、尿浸透圧、血漿の尿素窒素に対する尿の尿素窒素の比、クレアチニンに対する血漿BUNの比、および/または尿ナトリウム/(尿クレアチニン/血漿クレアチニン)として計算される腎不全の指標が含まれる。腎臓損傷マーカーアッセイの結果(複数可)と組み合わせてもよい腎機能の他の尺度は、本明細書の以下に、およびHarrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741-1830, ならびにCurrent Medical Diagnosis & Treatment 2008, 47<sup>th</sup> Ed, McGraw Hill, New York, pages 785-815に記載されている。これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組込まれる。

20

30

40

#### 【0076】

このようなアッセイ結果/臨床的徴候の組み合わせは、多変数ロジスティック回帰、対数線形モデル、ニューラル・ネットワーク解析、n/m解析、ディシジョンツリー解析などの使用を含み得る。このリストは、限定するようには意図しない。

#### 【0077】

##### 急性腎不全の診断

上記のように、本明細書で使用する「急性腎(または腎臓)損傷」および「急性腎(または腎臓)不全」という用語を、ベースラインの値からの血清クレアチニンの変化に関して、ある程度定義する。ARFのほとんどの定義は、血清クレアチニンおよび、多くの場

50

合、尿排出量の使用を含む共通事項を有する。この比較において使用する腎機能の利用できるベースラインを測定することなく、腎機能障害を有する患者が存在し得る。かかる事象において、最初に、患者が正常な G F R を有すると想定することにより、ベースラインの血清クレアチニンの値を推定することができる。糸球体濾過量 ( G F R ) は、単位時間あたりの腎 ( 腎臓 ) 糸球体毛細血管からボーマン嚢に濾過される液体の体積である。血液中に安定したレベルで存在し、腎臓によって自由に濾過されるが、再吸収または分泌のいずれも起こらない任意の化学物質を測定することにより、糸球体濾過量 ( G F R ) を計算することができる。典型的には、 G F R を m l / 分の単位で表す。

【 0 0 7 8 】

【 数 1 】

G F R = 尿中濃度 × 尿流量 / 血漿濃度

【 0 0 7 9 】

体表面積に対する G F R の正規化によって、約 1 . 7 3 m<sup>2</sup> あたり約 7 5 - 1 0 0 m l / 分の G F R が想定され得る。したがって、測定される割合は、計算される血液量に由来する尿中の物質の量である。

【 0 0 8 0 】

糸球体濾過量 ( G F R または e G F R ) を計算または推定するために用いられるいくつかの異なる技術がある。しかし、診療においては、クレアチニン・クリアランスを用いて G F R を測定する。クレアチニンは体内で自然に作られる ( クレアチニンは、筋肉内で見出されるクレアチンの代謝物である ) 。クレアチニンは糸球体で自由に濾過され、非常に少量が尿細管によって能動的に分泌され、それにより、クレアチニン・クリアランスが実際の G F R を 1 0 ~ 2 0 % 過剰評価する。この誤差の範囲は、クレアチニン・クリアランスが測定される容易さを考慮すると許容できる。

【 0 0 8 1 】

クレアチニンの尿中濃度の値 ( U<sub>Cr</sub> ) 、尿流量 ( V ) 、およびクレアチニンの血漿濃度 ( P<sub>Cr</sub> ) の値が分かっている場合、クレアチニン・クリアランス ( C<sub>Cr</sub> ) を計算することができる。尿中濃度と尿流量の積はクレアチニンの排出量をもたらすので、クレアチニン・クリアランスは、クレアチニン排出量 ( U<sub>Cr</sub> × V ) をクレアチニン血漿濃度で割ったものとも言われる。これらは、一般に、以下のように、

【 0 0 8 2 】

【 数 2 】

$$C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

数学的に表される。

【 0 0 8 3 】

一般的に、1 日目の朝の空の膀胱から、次の日の朝の膀胱の容量までの 2 4 時間の採尿が行われ、その後、血液の比較試験が行われる。

【 0 0 8 4 】

【 数 3 】

$$C_{Cr} = U_{Cr} \times 24 \text{ 時間の体積} / P_{Cr} \times 24 \times 60 \text{ 分}$$

【 0 0 8 5 】

異なるサイズを有するヒト間での結果の比較を可能にするために、多くの場合、C<sub>Cr</sub> は体表面積 ( B S A ) について補正され、平均サイズを有するヒトと比較して、m l / 分 / 1 . 7 3 m<sup>2</sup> として表される。ほとんどの成人は、1 . 7 ( 1 . 6 ~ 1 . 9 ) に近い B S A を有するが、極度の肥満または極度に細い患者は、かれらの実際の B S A について補正された C<sub>Cr</sub> を有するべきである。

【 0 0 8 6 】

10

20

30

40

## 【数 4】

$$C_{Cr-補正} = C_{Cr} \times 1.73 / BSA$$

## 【0087】

(収集が完全である時でさえ、)系球体濾過量(GFR)が低下するにつれて、クレアチニン分泌が増加し、それ故に、血清クレアチニンの上昇はより少なくなるので、クレアチニン・クリアランス測定 of 精度は制限される。したがって、クレアチニン排出は、濾過した量よりもはるかに多くなり、GFRの潜在的に大きい過剰評価(2倍と同じくらいの違い)をもたらす。しかし、臨床目的には、腎機能が安定か、または徐々に悪くなるか、もしくは良くなるかどうかを決定することが重要である。多くの場合、これを、血清クレアチニンのみを監視することにより決定する。クレアチニン・クリアランスのように、血清クレアチニンは、ARFの非定常状態の条件において、GFRを正確に反映するものではないだろう。それにもかかわらず、血清クレアチニンがベースラインから変化する割合は、GFRの変化を反映するであろう。血清クレアチニンは、容易に、簡単に測定され、腎機能に特異的である。

10

## 【0088】

mL/kg/hに基づく尿排出量を決定する目的のために、1時間あたりの採尿および測定が適切である。例えば、累積する24時間の排出量のみが利用でき、患者の体重が分からない場合において、RIFLE尿排出量判定基準を少し変更することが記載された。例えば、Bagshaw et al., Nephrol. Dial. Transplant. 23: 1203-1210, 2008は、患者の平均体重を70kgと想定し、以下に基づくRIFLE分類を患者に割り当てる:<35mL/h(リスク)、<21mL/h(損傷)または<4mL/h(不全)。

20

## 【0089】

## 治療計画の選択

一度診断が確立すると、腎置換療法の開始、腎臓に損傷をあたえると知られる化合物送達を取りやめ、腎臓移植、腎臓に損傷をあたえることが知られる処置の遅延または回避、改良された利尿薬の投与、目標指向の治療の開始などのその診断に適合する治療計画を、臨床医は容易に選択することができる。当業者は、本明細書記載の診断法に関して論じられる多数の疾患の適切な治療を知っている。例えば、Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Ed. Merck Research Laboratories, Whitehouse Station, NJ, 1999を参照されたい。さらに、本明細書記載の方法および組成物は予後の情報を提供するので、本発明のマーカーを用いて、治療経過を監視することが可能である。例えば、予後の状態の改善または悪化は、特定の治療が有効であるかまたは有効ではないかを示し得る。

30

## 【0090】

本発明は目的を実行し、言及した結果および利点、ならびにその中で固有の結果および利点を得るのに十分適することを、当業者は容易に理解する。本明細書に提供される例は、好ましい実施形態を代表するものであり、例示的であり、本発明の範囲に限定されるようには意図しない。

40

## 【0091】

## 実施例

## 実施例 1

## 造影剤腎症試料の収集

この資料収集研究の目的は、血管内への造影剤の投入前後の、患者の血漿および尿の試料ならびに臨床データを収集することである。ヨウ素造影剤の血管内投与を含むX線検査/血管造影検査を行う約250人の成人を登録する。この研究に登録するためには、それぞれの患者は以下の試験対象患者基準の全てを満たさなければならず、かつ以下の試験対象除外基準のいずれも満たしてはいけない:

## 試験対象患者基準

50

18歳以上の男性および女性であること；

造影剤の血管内投与を含む（ＣＴスキャンまたは冠状動脈インターベンションなどの）Ｘ線検査／血管造影検査を行うこと；

造影剤投与後少なくとも48時間の間は入院することが期待されること；

研究の参加について書面によるインフォームド・コンセントを提出すること、かつ全ての研究手順に従うことができ、かつその意思があること。

試験対象除外基準

腎移植者であること；

造影の手順に先立って、急に腎機能が悪化すること；

（緊急のまたは習慣的に）透析をすでに受けているか、または登録時に透析の切迫した必要性があること；

造影剤投与後48時間以内に、（例えば、心肺バイパスを含む）大手術、またはさらなる腎損傷のかなりリスクを有する造影剤による追加の画像診断手順を行うことが期待されること；

試験前30日以内に実験的治療を伴う介入的臨床研究に参加すること；

ヒト免疫不全ウイルス（ＨＩＶ）または肝炎ウイルスによる感染が判明していること。

【0092】

第一の造影剤の投与の直前に（および任意の事前の水和手順の後に）、ＥＤＴＡ抗凝固処理血液試料（10mL）および尿試料（10mL）をそれぞれの患者から収集する。その後、血液および尿の試料を、インデックス造影手順の間、最後の造影剤投与後4（±0.5）、8（±1）、24（±2）、48（±2）、および72（±2）時間の時点で収集する。血液を、直接的な静脈穿刺により、または既存の大腿鞘、中心静脈ライン、末梢の静脈ラインもしくはヘップロック（hep-lock）などの他に利用可能な静脈アクセスにより収集する。これらの研究の血液試料を、臨床現場で血漿まで処理し、凍結させ、Astute Medical, Inc., カリフォルニア州サンディエゴに輸送する。この研究の尿試料を凍結させ、Astute Medical, Incに輸送する。

【0093】

第一の造影剤投与の直前（任意の事前の水和手順の後に）、最後の造影剤投与後4（±0.5）、8（±1）、24（±2）、48（±2）、および72（±2）時間の時点において（理想的には、研究試料を得ると同時に）、血清クレアチニンをその場で調べる。さらに、それぞれの患者の状態を、さらなる血清および尿のクレアチニン測定、透析の必要性、入院状態、および（死亡を含む）有害な臨床予後に関して、30日間診断する。

【0094】

造影剤投与に先立って、それぞれの患者に、以下の評価に基づくリスクを割り当てる：収縮期血圧80mmHg未満＝5ポイント；動脈内バルーンポンプ＝5ポイント；鬱血性心不全（クラスIII-IVまたは肺水腫の病歴）＝5ポイント；75歳を超える年齢＝4ポイント；男性の場合39%未満のヘマトクリット値、女性の場合35%未満のヘマトクリット値＝3ポイント；糖尿病＝3ポイント；造影剤の体積＝100mLごとに1ポイント；1.5g/dLを超える血清クレアチニンレベル＝4ポイントまたは推定GFR40-60mL/分/1.73m<sup>2</sup>＝2ポイント、20-40mL/分/1.73m<sup>2</sup>＝4ポイント、20mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満＝6ポイント。割り当てられるリスクは以下のものである：CINまたは透析のリスク：5以下の合計ポイント＝CINのリスク-7.5%、透析のリスク-0.04%；6-10の合計ポイント＝CINのリスク-14%、透析のリスク-0.12%；11-16の合計ポイント＝CINのリスク-26.1%、透析のリスク-1.09%；16を超える合計ポイント＝CINのリスク-57.3%、透析のリスク-12.8%。

【0095】

実施例2

心臓外科試料の収集

この資料収集研究の目的は、心臓血管手術（腎臓機能に潜在的に損傷を与えると知られ

10

20

30

40

50

る手術)を受ける前後の、患者の血漿および尿の試料ならびに臨床データを収集することである。かかる手術を受ける約900人の成人を登録する。この研究に登録するためには、それぞれの患者は以下の試験対象患者基準の全てを満たさなければならず、かつ以下の試験対象除外基準のいずれも満たしてはいけない:

#### 試験対象患者基準

18歳以上の男性および女性であること;

心臓血管手術を行うこと;

腎置換リスクスコアのToronto/Ottawa Predictive Risk Index (Wijeyesundera et al., JAMA 297:1801-9, 2007)が少なくとも2であること;および

研究の参加について書面によるインフォームド・コンセントを提出すること、かつ全ての研究手順に従うことができ、かつその意思があること。

#### 試験対象除外基準

妊娠が判明していること;

腎移植の前歴があること;

登録に先立って、急に腎機能が悪化すること(例えば、RIFLE分類のいずれかのカテゴリー);

(緊急のまたは習慣的に)透析をすでに受けているか、または登録時に透析の切迫した必要性があること;

AKIのための薬剤注入もしくは治療的介入を伴う心臓手術後7日以内に、別の臨床研究にすぐに登録するか、または別の臨床研究に登録することが期待されること;

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)または肝炎ウイルスによる感染が判明していること。

#### 【0096】

第一の切開前3時間以内に(および任意の事前の水和手順の後に)、EDTA抗凝固処理血液試料(10mL)、全血(3mL)、および尿試料(35mL)をそれぞれの患者から収集する。その後、血液および尿の試料を、この手順後3(±0.5)、6(±0.5)、12(±1)、24(±2)および48(±2)時間の時点で収集し、その後、患者が病院に留まる場合、3日目から7日目まで毎日収集する。血液を、直接的な静脈穿刺により、または既存の大腿鞘、中心静脈ライン、末梢の静脈ラインもしくはヘップロック(hep-lock)などの他に利用可能な静脈アクセスにより収集する。これらの研究の血液試料を凍結させ、Astute Medical, Inc., カリフォルニア州サンディエゴに輸送する。この研究の尿試料を凍結させ、Astute Medical, Inc.に輸送する。

#### 【0097】

##### 実施例3

##### 急性疾患の対象の試料の収集

この研究の目的は、急性疾患の患者の試料を収集することである。少なくとも48時間の間、ICUにいたことが期待される約1900人の成人を登録する。この研究に登録するためには、それぞれの患者は以下の試験対象患者基準の全てを満たさなければならず、かつ以下の試験対象除外基準のいずれも満たしてはいけない:

#### 試験対象患者基準

18歳以上の男性および女性であること;

研究集団1:以下の少なくとも1つを有する約300人の患者:

ショック状態(90mmHg未満のSBPおよび/または60mmHgを超えるMAPを維持するために昇圧剤のサポートの必要性および/または少なくとも40mmHgのSBPの文書化された急降下);ならびに

敗血症;

研究集団2:以下の少なくとも1つを有する約300人の患者:

登録の24時間以内に医師向けコンピューター受注システム(CPOE)で注文したIV構成物質;



登録の24時間以内の造影剤の曝露；

急性非代償性心不全を伴う腹圧の増加；ならびに

登録後48時間の間のICU入院およびICUに入院する可能性の主な理由として重症外傷；

研究集団3：約300人の患者急性腎損傷（例えば、敗血症、低血圧症/ショック状態（ショック＝90mmHg未満の収縮期のBPおよび/もしくは60mmHgを超えるMAPを維持するために昇圧剤のサポートの必要性および/もしくは40mmHgを超えるSBPの文書化された急降下）、大外傷、大出血、または大手術）のリスクファクターが判明することで救急処置の環境（ICUまたはED）を経て入院し、かつ/または登録後少なくとも24時間ICUに入院することが期待されること；

10

研究集団4：ICUに入院してから24時間以内の21歳以上の約1000人の患者登録後少なくとも48時間留置導尿カテーテルを有すること、および登録前24時間以内に以下の急性の条件の少なくとも1つを有することが期待されること；

(i) 2より大きい呼吸器のSのAスコア（ $PaO_2/FiO_2 < 300$ ）、(ii) 1より大きい心血管系SのAスコア（ $MAP < 70$  mm、Hgおよび/または任意の昇圧剤が必要とされる）

試験対象除外基準

妊娠が判明していること；

施設居住者；

腎移植の前歴があること；

20

登録に先立って、腎機能の急激な悪化が判明していること（例えば、RIFLE判定基準のいずれかのカテゴリー）；

登録前5日以内に（緊急のまたは習慣的に）透析を受けたか、または登録時に透析の切迫した必要性があること；

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）または肝炎ウイルスによる感染が判明していること；

以下のいずれかを満たすこと；

(i) 一日で4単位より大きいPRBCの必要性が期待される活性出血；

(ii) ヘモグロビン7g/dL未満；

(iii) 医師の意見において、臨床研究の目的のために連続して血液試料を引き出すのが禁忌だとされるその他の条件；

30

上記の試験対象患者基準の90mmHg未満のSBPのみを満たし、主治医または研究責任者の意見にショックを受けないこと；

【0098】

インフォームド・コンセントを得た後、EDTA抗凝固処理血液試料（10mL）、血清血液試料（0～3mL）、および尿試料（25～50mL）をそれぞれの患者から収集する。その後、血液および尿の試料を、（適用できる場合）造影剤投与後4（±0.5）および8（±1）時間の時点で、登録後12（±1）、24（±2）、36（±2）、48（±2）、60（±2）、72（±2）、および84（±2）時間の時点で、ならびにその後、患者が入院中7または14日目まで毎日収集する。血液を、直接的な静脈穿刺により、または既存の大腿鞘、中心静脈ライン、末梢の静脈ラインもしくはヘップロック（hep-lock）などの他に利用可能な静脈アクセスにより収集する。これらの研究の血液試料を臨床現場で血漿および血清まで処理し、凍結させ、Astute Medical, Inc., カリフォルニア州サンディエゴに輸送する。この研究の尿試料を凍結させ、Astute Medical, Incに輸送する。

40

【0099】

実施例4

イムノアッセイ形式

標準的なサンドイッチ酵素イムノアッセイ技術を用いて、検体を測定する。検体と結合する一次抗体を、ニトロセルロース試験のストリップにおいて固定化した。検体と結合する蛍光性結合型二次抗体を試験試料に添加し、この混合物を側流の形式のニトロセルロー

50

スストリップを横切らせ、それによって、この検体（存在する場合）および一次抗体とでサンドイッチ複合体を形成させる。試料中に存在する検体の量に比例する蛍光性を、蛍光光度計を使用して検出した。検体標準物質から作成した標準曲線と比較することにより、検体濃度をこの試験試料に割り当てた。

#### 【0100】

以下のデータの表に記録される濃度の単位は以下の、インシュリン様増殖因子 結合タンパク質7 - ng / ml、メタロプロテイナーゼ阻害剤2 ng / mlである。

#### 【0101】

本明細書に記載されるような膜タンパク質である腎臓損傷マーカーの場合、これらの実施例に使用されるアッセイは、その可溶性の形態を検出する。

10

#### 【0102】

##### 実施例5

外見上健康そうである提供者および慢性疾患患者の試料

慢性または急性疾患が判明していない提供者（「外見上健康そうである提供者」）のヒトの尿試料を2社（Golden West Biologicals, Inc., 27625 Commerce Center Dr., Temecula, CA 92590およびVirginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454）から購入した。これらの尿試料を輸送し、-20より低い温度で凍結保存した。これらの会社が、性別、人種（白人/黒人）、喫煙状態および年齢を含む個々の提供者の人口学的情報を提供した。

20

#### 【0103】

鬱血性心不全、冠動脈疾患、慢性腎臓疾患、慢性閉塞性肺疾患、真性糖尿病および高血圧を含む様々な慢性疾患を患う提供者（「慢性疾患患者」）のヒトの尿試料を、Virginia Medical Research, Inc., 915 First Colonial Rd., Virginia Beach, VA 23454から購入した。これらの尿試料を輸送し、-20より低い温度で凍結保存した。この会社が、年齢、性別、人種（白人/黒人）、喫煙状態およびアルコールの使用、身長、体重、慢性疾患診断（複数可）、現在の投薬ならびに既往手術を有する個々の提供者についての症例報告を提供した。

30

#### 【0104】

##### 実施例6

患者の腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカーの使用

集中治療室（ICU）の患者を以下の試験において登録した。それぞれの患者をRIFFLE判定基準によって決定するように、登録後7日以内に達した最高ステージに従って、損傷なし（0）、損傷のリスク（R）、損傷（I）、および不全（F）として腎臓状態によって分類した。EDTA抗凝固処理血液試料（10 mL）、血清血液試料（3 mL）、および尿試料（25～30 mL）を登録時、造影剤投与してから4（±0.5）および8（±1）時間後（該当する場合）、登録後12（±1）、24（±2）、36（±2）および48（±2）、60（±2）、72（±2）、および84（±2）時間の時点、その後、対象が入院していた間毎日、最高7日～14日目までそれぞれの患者から収集した。インシュリン様増殖因子 結合タンパク質7およびメタロプロテイナーゼ阻害剤2を、尿試料中において、NephroCheck試験（Astute Medical, Inc., カリフォルニア州サンディエゴ）によりそれぞれ測定した。ヤッフエ反応に基づく方法を使用して、クレアチニン解析用の独立した研究室に血清試料を届けた。血清クレアチニンを、以下の表におけるmg / dLの単位で記録した。尿流量および患者の重量を臨床段階で記録した。重量調節した尿排出量を、試料収集の時間、mL / kg / 時間の単位で記録した。

40

#### 【0105】

「疾患」集団および「健常」集団を表す2つのコホートを定義した。これらの用語を使

50

宜上用いるが、「疾患」および「健常」は、単に、比較のための2つのコホート（すなわち、R I F L E 0対R I F L E R、IおよびF；R I F L E 0対R I F L E R；R I F L E 0およびR対R I F L E IおよびFなど）を表す。+/-12時間である3つのグループに分けられるコホートについて定義したように、最も低い疾患ステージに特定の患者が達する時点に対して、「最高ステージの前」という時点は、試料を収集する時点を表す。例えば、2つのコホートとして0対R、I、Fを使用する「24時間前」とは、ステージR（またはRにおける試料がない場合はI、またはRもしくはIにおける試料がない場合はF）に達する24時間（+/-12時間）前を意味する。

#### 【0106】

受信者動作特性（ROC）曲線を、測定したそれぞれのバイオマーカーについて作成し、それぞれのROC曲線下の面積（AUC）を決定する。血清クレアチニン測定値（sCr）に基づくように、尿排出量（UO）に基づくように、または血清クレアチニン測定値もしくは尿排出量のいずれか一方に基づくように、コホート2の患者も、コホート2に定まる理由に従って分類した。上記で論じた同じ実施例（0対R、I、F）を用いて、血清クレアチニン測定値のみに基づいてステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、ステージ0のコホートは、尿排出量に基づいてステージR、I、またはFに定まる患者を含むことができ、尿排出量のみに基づいてステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、ステージ0のコホートは、血清クレアチニン測定値に基づいてステージR、I、またはFに定まる患者を含むことができ、かつ、血清クレアチニン測定値もしくは尿排出量に基づいてステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、ステージ0のコホートは、血清クレアチニン測定値および尿排出量の両方についてステージ0の患者のみを含む。また、血清クレアチニン測定値もしくは尿排出量に基づいて定まる患者のデータにおいて、最も重篤なR I F L Eステージを生み出す判定法を用いる。

#### 【0107】

コホート1とコホート2とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。SEは、AUCの標準誤差であり、nは試料または個々の患者の数である（「pts」として示される）。標準誤差を、Hanley, J. A., and McNeil, B. J The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology (1982) 143: 29 - 36に記載されているように計算する。p値を、両側Z検定を用いて計算する。0.5未満のAUCは、比較の際に陰性進行を表すマーカーを示し、0.5を超えるAUCは、比較の際に陽性進行を表すマーカーを示す。

#### 【0108】

様々な閾値（または「カットオフ」）濃度を選択し、コホート1とコホート2とを区別する関連する感度および特異度を決定する。ORは、特定のカットオフ濃度について計算されたオッズ比であり、95%CIはオッズ比の信頼区間である。

#### 【0109】

表1：コホート1（R I F L Eステージ0を超えて進行しなかった患者）から収集した試料、およびコホート2においてステージR、IまたはFに達する0、24時間、および48時間前の時点で対象から収集した試料におけるマーカーレベルの比較

【表 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	62.9	119	62.9	76.6	62.9	79.1
平均値	76.7	143	76.7	94.7	76.7	84.9
標準偏差	54.3	98.4	54.3	72.8	54.3	49.5
p (t-検定)		5.2E-84		3.0E-6		0.12
最小値	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0
最大値	600	600	600	564	600	234
n (試料)	2484	415	2484	233	2484	112
n (患者)	275	415	275	233	275	112

10

【表 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	72.2	131	72.2	91.2	72.2	81.8
平均値	86.5	159	86.5	130	86.5	103
標準偏差	60.6	114	60.6	111	60.6	64.0
p (t-検定)		1.8E-43		7.5E-12		0.025
最小値	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0
最大値	600	545	600	600	600	323
n (試料)	4526	154	4526	99	4526	72
n (患者)	518	154	518	99	518	72

20

30

【表 4】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	63.6	121	63.6	77.7	63.6	81.8
平均値	77.2	148	77.2	99.7	77.2	90.7
標準偏差	55.2	98.2	55.2	80.2	55.2	62.5
p (t-検定)		1.9E-90		1.8E-8		0.015
最小値	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0
最大値	600	600	600	564	600	383
n (試料)	2968	372	2968	223	2968	103
n (患者)	331	372	331	223	331	103

10

【表 5】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.73	0.71	0.75	0.58	0.62	0.59	0.56	0.58	0.57
SE	0.015	0.024	0.015	0.020	0.030	0.021	0.029	0.036	0.030
p	0	0	0	1.3E-4	7.2E-5	2.0E-5	0.025	0.017	0.024
n コホート 1	2484	4526	2968	2484	4526	2968	2484	4526	2968
n コホート 2	415	154	372	233	99	223	112	72	103
カットオフ 1	80.8	88.7	85.3	53.4	60.7	53.4	51.8	61.9	47.7
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	71%	71%	71%
Spec 1	64%	62%	67%	40%	41%	40%	39%	42%	34%
カットオフ 2	63.2	56.8	71.4	42.7	53.2	42.4	37.8	50.2	31.9
Sens 2	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Spec 2	50%	37%	56%	29%	34%	28%	24%	31%	17%
カットオフ 3	38.6	35.6	45.6	30.7	36.8	30.8	28.3	33.0	26.4
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%	90%	90%
Spec 3	24%	18%	32%	17%	19%	17%	15%	16%	12%
カットオフ 4	90.2	102	89.9	90.2	102	89.9	90.2	102	89.9
Sens 4	66%	65%	68%	37%	44%	40%	38%	40%	44%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
カットオフ 5	109	124	109	109	124	109	109	124	109
Sens 5	54%	53%	56%	30%	38%	32%	26%	31%	32%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カットオフ 6	145	166	146	145	166	146	145	166	146
Sens 6	38%	35%	39%	17%	23%	17%	14%	17%	17%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.1	1.0	1.1	1.3	1.9	1.1	0.71	1.6	0.44
p 値	0.75	1.0	0.62	0.20	0.073	0.58	0.28	0.26	0.018
95% CI の OR Quart2	0.70	0.53	0.70	0.86	0.94	0.73	0.38	0.72	0.22
OR Quart 3	1.6	1.9	1.8	2.0	3.7	1.8	1.3	3.3	0.87
p 値	2.4	1.5	3.0	1.5	1.7	1.5	1.3	1.7	0.96
95% CI の OR Quart3	2.4E-6	0.19	1.7E-7	0.063	0.13	0.049	0.28	0.15	0.89
OR Quart 4	1.7	0.82	2.0	0.98	0.86	1.0	0.79	0.82	0.56
p 値	3.5	2.7	4.6	2.2	3.4	2.3	2.3	3.7	1.7
95% CI の OR Quart4	7.0	4.9	8.6	2.1	3.1	2.2	1.5	2.3	1.4
p 値	0	5.1E-10	0	2.7E-4	3.7E-4	7.1E-5	0.15	0.022	0.17
95% CI の OR Quart4	4.9	3.0	5.9	1.4	1.7	1.5	0.87	1.1	0.86
	9.8	8.1	13	3.1	5.9	3.3	2.5	4.7	2.4

10

20

30

【表 6】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.09	5.19	3.09	3.34	3.09	3.91
平均値	3.72	7.09	3.72	4.34	3.72	5.28
標準偏差	2.77	10.4	2.77	3.73	2.77	12.0
p (t-検定)		1.7E-40		0.0015		1.1E-5
最小値	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
最大値	56.2	182	56.2	34.4	56.2	128
n (試料)	2484	415	2484	233	2484	112
n (患者)	275	415	275	233	275	112

10

20

【表 7】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.48	5.50	3.48	4.12	3.48	4.04
平均値	4.23	8.18	4.23	5.79	4.23	5.54
標準偏差	3.32	16.0	3.32	5.37	3.32	5.50
p (t-検定)		4.8E-28		5.8E-6		0.0011
最小値	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
最大値	56.2	182	56.2	23.9	56.2	34.4
n (試料)	4526	154	4526	99	4526	72
n (患者)	518	154	518	99	518	72

30

【表 8】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.06	5.52	3.06	3.58	3.06	3.83
平均値	3.74	7.26	3.74	4.84	3.74	6.92
標準偏差	2.92	9.84	2.92	5.83	2.92	19.0
p (t-検定)		6.4E-49		7.8E-7		2.1E-12
最小値	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
最大値	56.2	171	56.2	71.7	56.2	150
n (試料)	2968	372	2968	223	2968	103
n (患者)	331	372	331	223	331	103

10

【表 9】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.71	0.66	0.74	0.55	0.57	0.58	0.57	0.57	0.57
SE	0.015	0.024	0.015	0.020	0.030	0.021	0.029	0.035	0.030
p	0	3.5E-11	0	0.014	0.031	1.9E-4	0.014	0.065	0.015
n コホート 1	2484	4526	2968	2484	4526	2968	2484	4526	2968
n コホート 2	415	154	372	233	99	223	112	72	103
カットオフ 1	3.73	3.63	3.94	2.44	2.63	2.60	2.55	2.86	2.52
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	71%	71%	71%
Spec 1	61%	52%	65%	38%	35%	42%	40%	39%	40%
カットオフ 2	3.03	2.65	3.35	2.00	2.04	2.17	1.98	2.13	1.79
Sens 2	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Spec 2	49%	35%	55%	28%	24%	32%	27%	25%	23%
カットオフ 3	2.02	1.76	2.28	1.32	1.33	1.51	1.49	1.34	1.45
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%	90%	90%
Spec 3	29%	19%	35%	13%	11%	17%	17%	11%	16%
カットオフ 4	4.36	4.83	4.33	4.36	4.83	4.33	4.36	4.83	4.33
	60%	55%	63%	33%	42%	37%	42%	39%	41%

20

30

40



	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カットオフ 5	5.28	5.96	5.23	5.28	5.96	5.23	5.28	5.96	5.23
	49%	45%	53%	26%	28%	29%	23%	33%	26%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カットオフ 6	6.79	7.76	6.81	6.79	7.76	6.81	6.79	7.76	6.81
	35%	28%	38%	14%	19%	16%	13%	18%	17%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2 p 値	1.4	1.3	1.7	1.6	0.82	1.8	0.95	1.3	0.85
	0.097	0.45	0.041	0.020	0.53	0.011	0.88	0.48	0.62
	0.94	0.69	1.0	1.1	0.45	1.1	0.52	0.64	0.45
95% CI の OR Quart2	2.2	2.3	2.7	2.4	1.5	2.7	1.8	2.6	1.6
OR Quart 3 p 値	2.9	1.5	3.8	1.5	0.96	1.7	1.4	1.1	1.2
	3.4E-8	0.16	3.9E-9	0.063	0.88	0.014	0.26	0.85	0.55
	2.0	0.85	2.4	0.98	0.53	1.1	0.79	0.52	0.66
95% CI の OR Quart3	4.2	2.7	5.8	2.2	1.7	2.7	2.4	2.2	2.2
OR Quart 4 p 値	6.8	4.2	9.9	1.8	1.5	2.3	1.8	1.8	1.9
	0	1.9E-8	0	0.0060	0.11	1.0E-4	0.028	0.080	0.020
	4.8	2.5	6.6	1.2	0.90	1.5	1.1	0.93	1.1
95% CI の OR Quart4	9.7	6.8	15	2.6	2.6	3.5	3.1	3.5	3.3

10

20

30

【表 1 0】

重量を調整した尿排出量

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.08	0.402	1.08	0.710	1.08	0.927
平均値	1.56	0.712	1.56	1.06	1.56	1.33
標準偏差	1.60	1.14	1.60	1.21	1.60	1.42
p (t-検定)		6.9E-24		8.2E-6		0.15
最小値	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5
最大値	21.5	10.6	21.5	11.1	21.5	7.59
n (試料)	2076	408	2076	224	2076	107
n (患者)	273	408	273	224	273	107

10

20

【表 1 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.833	0.559	0.833	0.659	0.833	0.715
平均値	1.27	0.969	1.27	1.01	1.27	0.994
標準偏差	1.43	1.27	1.43	1.48	1.43	1.06
p (t-検定)		0.012		0.083		0.13
最小値	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5
最大値	21.5	8.93	21.5	11.1	21.5	5.87
n (試料)	3878	145	3878	94	3878	61
n (患者)	515	145	515	94	515	61

30

【表 1 2】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.07	0.359	1.07	0.674	1.07	0.933
平均値	1.57	0.568	1.57	0.982	1.57	1.43
標準偏差	1.65	0.945	1.65	0.942	1.65	1.64
p (t-検定)		2.2E-29		3.0E-7		0.40
最小値	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5
最大値	21.5	10.6	21.5	6.61	21.5	9.82
n (試料)	2518	371	2518	216	2518	100
n (患者)	331	371	331	216	331	100

10

【表 1 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.19	0.38	0.14	0.35	0.41	0.33	0.42	0.43	0.44
SE	0.013	0.025	0.013	0.021	0.031	0.021	0.029	0.038	0.030
p	0	1.7E-6	0	1.5E-13	0.0048	2.2E-16	0.0094	0.071	0.035
n コホート 1	2076	3878	2518	2076	3878	2518	2076	3878	2518
n コホート 2	408	145	371	224	94	216	107	61	100
カットオフ 1	0.291	0.392	0.266	0.503	0.472	0.498	0.623	0.487	0.632
Sens 1	70%	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	70%
Spec 1	3%	16%	3%	13%	23%	12%	21%	24%	22%
カットオフ 2	0.236	0.309	0.214	0.406	0.327	0.406	0.497	0.368	0.510
Sens 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	80%	80%
Spec 2	3%	10%	2%	8%	11%	8%	12%	14%	13%
カットオフ 3	0.147	0.209	0.125	0.256	0.240	0.256	0.342	0.211	0.342
Sens 3	90%	90%	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%
Spec 3	1%	5%	1%	3%	6%	3%	5%	5%	5%
カットオフ 4	1.65	1.32	1.64	1.65	1.32	1.64	1.65	1.32	1.64
	8%	17%	5%	17%	19%	15%	18%	25%	20%

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カットオフ 5	2.12	1.78	2.13	2.12	1.78	2.13	2.12	1.78	2.13
	7%	12%	5%	12%	10%	11%	12%	8%	13%
	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Sens 5 Spec 5									
カットオフ 6	3.07	2.63	3.07	3.07	2.63	3.07	3.07	2.63	3.07
	4%	7%	2%	5%	3%	5%	8%	7%	10%
	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Sens 6 Spec 6									
OR Quart2 p 値 95% CI の OR Quart2	0.90	1.1	0.83	1.0	1.5	1.0	2.2	1.4	2.1
	0.69	0.77	0.60	1.0	0.25	0.89	0.013	0.41	0.018
	0.53	0.61	0.42	0.61	0.76	0.62	1.2	0.62	1.1
	1.5	1.9	1.7	1.6	2.9	1.7	4.1	3.2	4.0
OR Quart3 p 値 95% CI の OR Quart3	2.3	1.7	2.9	1.8	1.6	1.8	1.7	1.7	1.5
	2.9E-4	0.054	1.9E-4	0.012	0.15	0.017	0.11	0.18	0.25
	1.5	0.99	1.6	1.1	0.84	1.1	0.89	0.78	0.76
	3.5	2.8	4.9	2.8	3.1	2.8	3.3	3.8	2.9
OR Quart4 p 値 95% CI の OR Quart4	16	2.7	26	3.5	2.2	3.9	2.4	2.0	2.2
	0	8.8E-5	0	1.7E-9	0.010	2.2E-10	0.0048	0.071	0.013
	11	1.6	16	2.3	1.2	2.6	1.3	0.94	1.2
	24	4.4	43	5.3	4.2	6.0	4.5	4.3	4.1

10

20

30

【表 1 4】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	59.4	298	59.4	106	59.4	92.9
平均値	52600	397000	52600	214000	52600	172000
標準偏差	638000	2620000	638000	1960000	638000	1250000
p (t - 検定)		1.7E-7		0.0078		0.077
最小値	0.929	1.89	0.929	2.22	0.929	3.01
最大値	1.26E7	2.66E7	1.26E7	2.15E7	1.26E7	9700000
n (試料)	2069	408	2069	223	2069	107
n (患者)	273	408	273	223	273	107

10

【表 1 5】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	87.7	259	87.7	154	87.7	127
平均値	79400	420000	79400	767000	79400	497000
標準偏差	922000	3270000	922000	4670000	922000	2730000
p (t - 検定)		2.5E-4		1.6E-8		9.2E-4
最小値	0.929	2.58	0.929	2.22	0.929	4.41
最大値	2.49E7	2.88E7	2.49E7	3.83E7	2.49E7	1.67E7
n (試料)	3862	145	3862	93	3862	61
n (患者)	515	145	515	93	515	61

20

30

【表 16】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	60.7	333	60.7	116	60.7	90.4
平均値	53800	608000	53800	122000	53800	184000
標準偏差	637000	4150000	637000	1360000	637000	1300000
p (t-検定)		5.8E-10		0.18		0.058
最小値	0.929	1.89	0.929	4.75	0.929	3.01
最大値	1.26E7	6.00E7	1.26E7	1.85E7	1.26E7	9700000
n (試料)	2509	370	2509	215	2509	100
n (患者)	331	370	331	215	331	100

10

【表 17】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.82	0.69	0.85	0.64	0.62	0.65	0.59	0.59	0.57
SE	0.013	0.025	0.013	0.021	0.031	0.021	0.030	0.039	0.030
p	0	6.7E-15	0	2.9E-11	1.6E-4	2.6E-13	0.0032	0.018	0.017
n コホート 1	2069	3862	2509	2069	3862	2509	2069	3862	2509
n コホート 2	408	145	370	223	93	215	107	61	100
カットオフ 1	161	116	207	56.4	68.0	60.0	50.1	75.1	40.9
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	70%	70%
Spec 1	81%	59%	86%	48%	43%	50%	44%	46%	37%
カットオフ 2	104	69.8	141	37.5	44.3	39.7	24.3	51.9	24.0
Sens 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	80%	80%
Spec 2	69%	44%	77%	35%	31%	36%	25%	35%	24%
カットオフ 3	58.2	36.4	77.2	23.9	28.0	24.0	15.1	20.0	15.1
Sens 3	90%	90%	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%
Spec 3	49%	26%	59%	25%	21%	24%	17%	16%	16%
カットオフ 4	110	168	111	110	168	111	110	168	111
Sens 4	79%	58%	85%	48%	46%	51%	42%	41%	43%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
カ ッ ト	152	248	154	152	248	154	152	248	154
オフ 5	71%	50%	78%	38%	30%	39%	35%	25%	32%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	244	412	248	244	412	248	244	412	248
オフ 6	58%	28%	65%	21%	19%	25%	16%	15%	16%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	1.3	1.7	1.1	1.8	1.1	1.6	0.86	1.8	0.86
2	0.34	0.13	0.73	0.023	0.86	0.059	0.63	0.20	0.63
p 値	0.76	0.85	0.57	1.1	0.52	0.98	0.46	0.73	0.46
95% CI の	2.3	3.4	2.2	2.9	2.2	2.7	1.6	4.2	1.6
OR									
Quart2									
OR Quart	3.5	2.8	3.6	2.3	1.8	2.5	1.1	2.4	0.95
3	1.8E-7	0.0020	8.1E-6	6.4E-4	0.065	2.0E-4	0.76	0.039	0.88
p 値	2.2	1.4	2.1	1.4	0.96	1.5	0.61	1.0	0.52
95% CI の	5.7	5.2	6.4	3.7	3.4	4.0	2.0	5.5	1.8
OR									
Quart3									
OR Quart	20	6.1	28	3.9	2.4	4.0	2.0	2.5	1.8
4	0	2.3E-9	0	2.8E-9	0.0054	1.9E-9	0.011	0.027	0.037
p 値	13	3.4	17	2.5	1.3	2.6	1.2	1.1	1.0
95% CI の	31	11	47	6.0	4.4	6.4	3.4	5.8	3.0
OR									
Quart4									

10

20

30

【表 18】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.93	13.4	2.93	4.94	2.93	4.32
平均値	2710	18000	2710	9590	2710	6780
標準偏差	32700	121000	32700	92800	32700	50800
p (t-検定)		1.0E-6		0.021		0.22
最小値	0.0558	0.114	0.0558	0.120	0.0558	0.181
最大値	579000	1340000	579000	1210000	579000	449000
n (試料)	2069	408	2069	223	2069	107
n (患者)	273	408	273	223	273	107

10

【表 19】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	4.13	9.42	4.13	6.64	4.13	6.00
平均値	3940	29600	3940	36300	3940	15300
標準偏差	45700	247000	45700	213000	45700	87100
p (t-検定)		3.2E-6		3.1E-8		0.060
最小値	0.0558	0.134	0.0558	0.120	0.0558	0.228
最大値	1210000	2680000	1210000	1560000	1210000	601000
n (試料)	3862	145	3862	93	3862	61
n (患者)	515	145	515	93	515	61

20

30



【表 2 0】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.97	15.8	2.97	5.35	2.97	4.30
平均値	2710	65900	2710	7190	2710	7260
標準偏差	32100	897000	32100	85600	32100	52500
p (t-検定)		4.5E-4		0.11		0.18
最小値	0.0558	0.114	0.0558	0.182	0.0558	0.181
最大値	579000	1.71E7	579000	1210000	579000	449000
n (試料)	2509	370	2509	215	2509	100
n (患者)	331	370	331	215	331	100

10

【表 2 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.81	0.67	0.85	0.63	0.60	0.65	0.59	0.59	0.58
SE	0.013	0.025	0.013	0.021	0.031	0.021	0.030	0.039	0.030
p	0	2.7E-11	0	3.3E-10	0.0021	3.3E-13	0.0015	0.016	0.0053
n コホート 1	2069	3862	2509	2069	3862	2509	2069	3862	2509
n コホート 2	408	145	370	223	93	215	107	61	100
カットオフ 1	6.99	4.71	9.51	2.76	2.90	3.17	2.27	3.56	1.98
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	70%	70%
Spec 1	78%	54%	87%	48%	39%	53%	42%	45%	38%
カットオフ 2	4.98	3.14	6.50	1.85	1.87	2.17	1.34	2.76	1.20
Sens 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	80%	80%
Spec 2	69%	41%	76%	36%	28%	41%	28%	38%	25%
カットオフ 3	2.13	1.54	3.54	0.972	1.16	0.977	0.795	0.726	0.795
Sens 3	90%	90%	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%
Spec 3	40%	23%	57%	21%	18%	21%	17%	11%	17%
カットオフ 4	5.20	8.12	5.27	5.20	8.12	5.27	5.20	8.12	5.27
Sens 4	79%	53%	85%	48%	45%	51%	43%	44%	45%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
カットオフ 5	7.52	11.3	7.57	7.52	11.3	7.57	7.52	11.3	7.57
Sens 5	69%	45%	76%	33%	33%	36%	33%	31%	34%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カットオフ 6	11.1	19.6	11.2	11.1	19.6	11.2	11.1	19.6	11.2
Sens 6	57%	25%	64%	23%	15%	27%	21%	20%	23%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart2	1.6	1.5	1.3	1.3	1.00	1.4	1.2	1.6	0.95
p 値	0.090	0.21	0.40	0.23	1.00	0.25	0.63	0.30	0.87
95% CI の OR Quart2	0.93	0.80	0.68	0.83	0.51	0.81	0.62	0.67	0.51
OR Quart3	2.7	2.9	2.6	2.2	2.0	2.3	2.2	3.6	1.8
OR Quart3	3.6	2.1	4.3	2.0	1.2	2.5	1.4	1.8	0.95
p 値	1.2E-7	0.016	5.5E-7	0.0020	0.52	9.6E-5	0.29	0.17	0.87
95% CI の OR Quart3	2.2	1.1	2.4	1.3	0.65	1.6	0.76	0.79	0.51
OR Quart4	5.7	3.8	7.7	3.1	2.4	4.0	2.5	4.1	1.8
OR Quart4	19	4.8	29	3.1	2.3	3.6	2.2	2.5	1.9
p 値	0	2.5E-8	0	2.0E-7	0.0052	1.8E-8	0.0060	0.023	0.019
95% CI の OR Quart4	12	2.8	17	2.0	1.3	2.3	1.3	1.1	1.1
OR Quart4	29	8.3	49	4.7	4.1	5.6	3.8	5.4	3.3

10

20

30

【表 2 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	42.6	111	42.6	65.8	42.6	57.8
平均値	57.1	165	57.1	90.6	57.1	73.5
標準偏差	56.2	177	56.2	94.3	56.2	59.2
p (t - 検定)		6.2E-112		1.7E-15		0.0028
最小値	2.00	9.20	2.00	9.29	2.00	12.8
最大値	765	1820	765	845	765	337
n (試料)	2355	411	2355	230	2355	110
n (患者)	274	411	274	230	274	110

10

【表 2 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	51.2	176	51.2	102	51.2	74.2
平均値	71.3	238	71.3	154	71.3	110
標準偏差	73.0	234	73.0	172	73.0	88.1
p (t - 検定)		7.1E-121		6.0E-26		1.7E-5
最小値	2.00	9.20	2.00	11.0	2.00	14.9
最大値	973	1820	973	1020	973	453
n (試料)	4314	152	4314	99	4314	68
n (患者)	517	152	517	99	517	68

20

30

【表 2 4】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	44.5	111	44.5	68.3	44.5	58.2
平均値	60.4	170	60.4	100	60.4	95.0
標準偏差	60.9	187	60.9	119	60.9	102
p (t - 検定)		2.6E-109		2.0E-17		4.4E-8
最小値	2.00	10.0	2.00	9.29	2.00	12.8
最大値	869	1820	869	991	869	589
n (試料)	2822	370	2822	220	2822	103
n (患者)	330	370	330	220	330	103

40

【表 2 5】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.79	0.83	0.78	0.65	0.71	0.65	0.61	0.67	0.61
SE	0.014	0.021	0.015	0.020	0.030	0.021	0.029	0.036	0.030
p	0	0	0	1.2E-13	1.4E-12	1.3E-13	1.6E-4	2.3E-6	2.8E-4
n コホ ート 1	2355	4314	2822	2355	4314	2822	2355	4314	2822
n コホ ート 2	411	152	370	230	99	220	110	68	103
カ ッ ト オフ 1	67.0	105	68.4	42.1	65.7	44.4	37.5	53.6	35.4
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	72%	82%	71%	49%	63%	50%	44%	52%	39%
カ ッ ト オフ 2	52.8	74.4	54.8	32.7	44.2	35.0	30.3	44.3	27.3
Sens 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Spec 2	61%	68%	61%	38%	43%	38%	34%	43%	28%
カ ッ ト オフ 3	35.0	46.3	35.5	24.5	28.2	24.5	21.2	34.6	18.1
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%
Spec 3	41%	45%	39%	26%	25%	24%	20%	32%	15%
カ ッ ト オフ 4	63.3	77.4	66.3	63.3	77.4	66.3	63.3	77.4	66.3
Sens 4	73%	78%	72%	51%	65%	52%	45%	47%	48%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	80.5	99.6	85.3	80.5	99.6	85.3	80.5	99.6	85.3
Sens 5	65%	74%	62%	40%	51%	40%	30%	37%	35%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	112	145	118	112	145	118	112	145	118
Sens 6	49%	58%	47%	25%	30%	25%	18%	24%	22%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.6	1.9	1.6	2.1	1.2	1.7	1.6	3.8	1.0
p 値	0.067	0.19	0.092	0.0032	0.67	0.039	0.15	0.018	1.0
95% CI の OR Quart2	0.97	0.74	0.93	1.3	0.52	1.0	0.84	1.3	0.53
OR Quart 3	2.6	4.7	2.6	3.5	2.8	2.8	3.1	11	1.9
	3.5	2.6	3.5	2.4	2.2	2.1	2.1	5.3	1.3
	3.8E-8	0.033	1.7E-7	4.6E-4	0.037	0.0022	0.025	0.0022	0.36

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	2.2	1.1	2.2	1.5	1.0	1.3	1.1	1.8	0.72
95% CI の OR	5.5	6.2	5.6	3.9	4.7	3.4	3.9	16	2.4
Quart3									
OR Quart4	14	18	13	4.9	5.7	4.2	2.9	7.2	2.2
	0	1.6E-13	0	1.6E-11	4.7E-7	3.1E-10	6.5E-4	2.4E-4	0.0064
p 値	9.5	8.4	8.5	3.1	2.9	2.7	1.6	2.5	1.2
95% CI の OR	22	39	20	7.7	11	6.5	5.2	20	3.8
Quart4									

10

【表 2 6】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.03	4.93	2.03	2.77	2.03	2.61
平均値	2.75	8.66	2.75	4.40	2.75	5.64
標準偏差	2.93	20.8	2.93	7.30	2.93	22.4
p (t-検定)		3.9E-38		1.7E-11		7.7E-8
最小値	0.120	0.481	0.120	0.414	0.120	0.671
最大値	51.2	374	51.2	79.4	51.2	236
n (試料)	2355	411	2355	230	2355	110
n (患者)	274	411	274	230	274	110

20

30

【表 2 7】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.46	6.76	2.46	4.83	2.46	3.30
平均値	3.53	13.3	3.53	6.73	3.53	6.12
標準偏差	4.37	32.8	4.37	7.55	4.37	10.0
p (t-検定)		5.2E-56		2.1E-12		2.6E-6
最小値	0.120	0.762	0.120	0.523	0.120	0.600
最大値	69.5	374	69.5	46.8	69.5	79.4
n (試料)	4314	152	4314	99	4314	68
n (患者)	517	152	517	99	517	68

40

【表 2 8】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.09	5.26	2.09	3.18	2.09	2.89
平均値	2.91	8.01	2.91	5.18	2.91	10.5
標準偏差	3.28	9.48	3.28	10.6	3.28	42.2
p (t-検定)		6.0E-89		3.3E-14		1.5E-18
最小値	0.120	0.481	0.120	0.414	0.120	0.600
最大値	51.2	69.5	51.2	118	51.2	348
n (試料)	2822	370	2822	220	2822	103
n (患者)	330	370	330	220	330	103

10

【表 2 9】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.78	0.80	0.78	0.63	0.67	0.65	0.61	0.63	0.62
SE	0.014	0.022	0.015	0.020	0.030	0.021	0.029	0.037	0.030
p	0	0	0	3.1E-10	1.9E-8	9.9E-13	9.4E-5	2.7E-4	4.4E-5
n コホート 1	2355	4314	2822	2355	4314	2822	2355	4314	2822
n コホート 2	411	152	370	230	99	220	110	68	103
カットオフ 1	3.19	4.37	3.33	1.89	2.40	2.18	1.87	2.23	1.87
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	73%	77%	73%	46%	49%	52%	46%	45%	44%
カットオフ 2	2.44	3.05	2.50	1.55	1.81	1.70	1.44	1.73	1.56
Sens 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Spec 2	60%	60%	59%	37%	35%	39%	32%	33%	35%
カットオフ 3	1.67	2.24	1.68	1.08	1.05	1.22	1.10	1.38	1.07
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%
Spec 3	39%	45%	38%	21%	15%	24%	21%	24%	19%
カットオフ 4	3.03	3.67	3.12	3.03	3.67	3.12	3.03	3.67	3.12
Sens 4	72%	76%	72%	47%	59%	52%	44%	46%	47%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カット	3.79	4.75	3.93	3.79	4.75	3.93	3.79	4.75	3.93

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
オフ 5	62%	67%	62%	37%	52%	40%	31%	38%	34%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	5.20	6.62	5.54	5.20	6.62	5.54	5.20	6.62	5.54
オフ 6	49%	51%	48%	21%	32%	20%	24%	26%	27%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	1.4	1.9	1.6	1.6	1.5	1.6	1.9	1.9	1.7
p 値	0.14	0.19	0.072	0.037	0.27	0.081	0.071	0.12	0.14
95% CI の OR Quart2	0.88	0.74	0.96	1.0	0.72	0.95	0.95	0.84	0.85
	2.3	4.7	2.7	2.6	3.1	2.6	3.7	4.3	3.3
OR Quart 3	3.4	3.6	3.5	2.3	1.3	2.4	2.7	1.4	2.1
p 値	3.8E-8	0.0027	1.7E-7	3.7E-4	0.56	3.3E-4	0.0026	0.39	0.023
95% CI の OR Quart3	2.2	1.6	2.2	1.4	0.58	1.5	1.4	0.62	1.1
	5.2	8.4	5.6	3.5	2.7	3.8	5.2	3.4	4.0
OR Quart 4	13	17	13	3.2	4.7	4.0	3.1	3.3	2.7
p 値	0	6.7E-13	0	8.8E-8	1.7E-6	9.5E-10	4.6E-4	0.0020	0.0016
95% CI の OR Quart4	8.7	7.8	8.5	2.1	2.5	2.6	1.7	1.5	1.5
	20	36	20	5.0	8.8	6.3	5.9	7.0	5.1

10

20

30

【表 3 0】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	38.2	262	38.2	93.5	38.2	66.9
平均値	38600	340000	38600	177000	38600	122000
標準偏差	470000	2410000	470000	1840000	470000	882000
p (t - 検定)		2.9E-7		0.0074		0.095
最小値	0.318	1.35	0.318	1.84	0.318	1.69
最大値	1.01E7	3.25E7	1.01E7	2.56E7	1.01E7	6960000
n (試料)	2003	404	2003	221	2003	105
n (患者)	272	404	272	221	272	105

10

【表 3 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	62.8	320	62.8	158	62.8	109
平均値	60200	859000	60200	745000	60200	516000
標準偏差	670000	8160000	670000	4330000	670000	3160000
p (t - 検定)		3.4E-8		5.2E-12		6.8E-6
最小値	0.318	2.35	0.318	1.84	0.318	5.29
最大値	1.52E7	9.50E7	1.52E7	3.10E7	1.52E7	2.34E7
n (試料)	3742	143	3742	93	3742	59
n (患者)	514	143	514	93	514	59

20

30

【表 3 2】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	41.1	303	41.1	113	41.1	66.9
平均値	43800	469000	43800	63700	43800	129000
標準偏差	528000	2900000	528000	657000	528000	908000
p (t - 検定)		7.0E-11		0.61		0.13
最小値	0.318	1.35	0.318	3.49	0.318	1.69
最大値	1.05E7	3.25E7	1.05E7	7390000	1.05E7	6960000
n (試料)	2428	368	2428	213	2428	99
n (患者)	330	368	330	213	330	99

40



【表 3 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.85	0.77	0.86	0.67	0.67	0.69	0.61	0.64	0.61
SE	0.012	0.023	0.012	0.021	0.031	0.021	0.030	0.039	0.031
p	0	0	0	0	9.0E-8	0	1.2E-4	3.0E-4	5.7E-4
n コホー ト 1	2003	3742	2428	2003	3742	2428	2003	3742	2428
n コホー ト 2	404	143	368	221	93	213	105	59	99
カ ッ ト オフ 1	139 70%	137 71%	179 70%	44.2 70%	71.5 71%	52.3 70%	38.1 70%	67.5 71%	30.2 71%
Sens 1 Spec 1	85%	72%	88%	54%	54%	57%	50%	52%	41%
カ ッ ト オフ 2	95.1 80%	100.0 80%	111 80%	25.2 80%	36.7 81%	30.0 80%	21.8 80%	50.6 81%	18.8 81%
Sens 2 Spec 2	76%	63%	78%	37%	37%	41%	33%	44%	28%
カ ッ ト オフ 3	48.2 90%	42.4 90%	68.9 90%	15.8 90%	21.9 90%	17.8 90%	11.8 90%	25.6 92%	10.7 91%
Sens 3 Spec 3	57%	40%	65%	26%	25%	27%	20%	28%	18%
カ ッ ト オフ 4	77.4 85%	130 73%	81.0 86%	77.4 53%	130 57%	81.0 58%	77.4 46%	130 47%	81.0 47%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	112 76%	199 59%	119 79%	112 47%	199 40%	119 47%	112 36%	199 34%	119 37%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	188 61%	364 47%	202 64%	188 27%	364 25%	202 28%	188 18%	364 17%	202 21%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.3	1.8	1.3	1.6	1.6	1.7	0.64	2.4	0.89
p 値	0.35	0.20	0.46	0.070	0.24	0.058	0.22	0.098	0.73
95% CI の OR Quart2	0.72	0.74	0.63	0.96	0.73	0.98	0.32	0.85	0.46
	2.5	4.2	2.7	2.7	3.6	3.0	1.3	6.9	1.7

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
OR Quart3	4.4	4.0	4.5	2.3	2.2	2.3	1.5	4.1	1.00
p 値	4.2E-8	5.5E-4	1.5E-6	8.3E-4	0.037	0.0016	0.19	0.0052	1.00
95% CI の OR Quart3	2.6	1.8	2.4	1.4	1.0	1.4	0.82	1.5	0.52
	7.5	8.7	8.3	3.8	4.7	3.9	2.6	11	1.9
OR Quart4	30	12	36	5.2	4.7	6.1	2.3	4.5	2.4
p 値	0	1.5E-11	0	2.0E-12	1.3E-5	1.8E-13	0.0035	0.0026	0.0017
95% CI の OR Quart4	18	5.9	20	3.3	2.3	3.8	1.3	1.7	1.4
	49	25	63	8.3	9.3	9.8	3.9	12	4.2

10

【表 3 4】

メタロプロテインゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

20

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.91	12.1	1.91	4.27	1.91	3.02
平均値	1990	16000	1990	6600	1990	4680
標準偏差	24600	119000	24600	60100	24600	33800
p (t - 検定)		1.8E-6		0.031		0.29
最小値	0.0191	0.0807	0.0191	0.110	0.0191	0.0985
最大値	548000	1740000	548000	707000	548000	270000
n (試料)	2003	404	2003	221	2003	105
n (患者)	272	404	272	221	272	105

30

【表 3 5】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.99	12.3	2.99	7.27	2.99	4.15
平均値	3040	71600	3040	35600	3040	17200
標準偏差	34700	745000	34700	203000	34700	111000
p (t-検定)		4.2E-8		2.7E-11		0.0037
最小値	0.0191	0.122	0.0191	0.110	0.0191	0.221
最大値	748000	8840000	748000	1340000	748000	842000
n (試料)	3742	143	3742	93	3742	59
n (患者)	514	143	514	93	514	59

10

【表 3 6】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.01	14.5	2.01	4.82	2.01	3.54
平均値	2180	35400	2180	3530	2180	4960
標準偏差	26400	353000	26400	37800	26400	34800
p (t-検定)		5.2E-6		0.49		0.31
最小値	0.0191	0.0807	0.0191	0.133	0.0191	0.0985
最大値	548000	6330000	548000	485000	548000	270000
n (試料)	2428	368	2428	213	2428	99
n (患者)	330	368	330	213	330	99

20

30

【表 3 7】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.84	0.75	0.86	0.66	0.65	0.68	0.62	0.63	0.61
SE	0.013	0.024	0.012	0.021	0.031	0.021	0.030	0.039	0.031
p	0	0	0	2.2E-15	2.5E-6	0	8.3E-5	0.0010	3.1E-4
n コホート 1	2003	3742	2428	2003	3742	2428	2003	3742	2428
n コホート 2	404	143	368	221	93	213	105	59	99
カットオフ 1	5.97	5.48	7.88	1.99	3.02	2.54	1.60	2.82	1.45
Sens 1	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	83%	67%	87%	51%	50%	58%	44%	48%	40%
カット	4.44	3.87	5.45	1.23	1.34	1.59	1.18	2.33	1.04

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
オフ 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Sens 2	75%	57%	79%	37%	29%	43%	36%	44%	32%
Spec 2									
カ ッ ト	2.01	1.98	2.94	0.627	0.847	0.698	0.540	1.01	0.540
オフ 3	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	92%	91%
Sens 3	52%	39%	62%	22%	21%	23%	19%	24%	18%
Spec 3									
カ ッ ト	3.67	6.11	3.82	3.67	6.11	3.82	3.67	6.11	3.82
オフ 4	84%	65%	87%	54%	54%	57%	45%	44%	47%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	5.38	9.09	5.63	5.38	9.09	5.63	5.38	9.09	5.63
オフ 5	75%	55%	79%	43%	42%	47%	35%	36%	37%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	8.42	17.4	9.23	8.42	17.4	9.23	8.42	17.4	9.23
オフ 6	61%	39%	65%	29%	24%	27%	23%	17%	25%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	1.4	1.8	1.5	1.4	0.75	1.4	1.1	2.2	1.1
p 値	0.29	0.16	0.29	0.17	0.45	0.23	0.74	0.12	0.87
95% CI の OR Quart2	0.76	0.79	0.72	0.86	0.35	0.81	0.58	0.83	0.56
OR Quart 3	2.5	4.1	3.0	2.3	1.6	2.3	2.1	5.8	2.0
p 値	4.8	3.4	5.0	1.9	1.3	2.1	1.5	2.7	0.94
95% CI の OR Quart3	2.5E-9	0.0014	2.6E-7	0.0081	0.41	0.0035	0.22	0.039	0.86
OR Quart 4	2.9	1.6	2.7	1.2	0.68	1.3	0.79	1.1	0.49
p 値	8.0	7.2	9.1	3.1	2.5	3.4	2.7	6.9	1.8
95% CI の OR Quart4	26	11	34	4.3	2.8	4.7	2.4	4.1	2.3
p 値	0	2.1E-11	0	6.1E-11	4.3E-4	1.4E-11	0.0027	0.0022	0.0033
95% CI の OR Quart4	16	5.3	19	2.8	1.6	3.0	1.4	1.7	1.3
	43	21	61	6.6	5.1	7.4	4.2	10	4.0

10

20

30

40

【表 3 8】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.199	0.617	0.199	0.254	0.199	0.295
平均値	0.388	1.40	0.388	0.578	0.388	0.632
標準偏差	0.631	2.94	0.631	1.03	0.631	2.20
p (t - 検定)		1.1E-50		4.1E-5		1.0E-3
最小値	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240
最大値	13.2	39.1	13.2	8.59	13.2	23.3
n (試料)	2484	415	2484	233	2484	112
n (患者)	275	415	275	233	275	112

10

【表 3 9】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.253	0.727	0.253	0.429	0.253	0.342
平均値	0.507	1.78	0.507	1.20	0.507	0.708
標準偏差	0.852	4.21	0.852	2.14	0.852	0.871
p (t - 検定)		2.9E-42		3.2E-14		0.048
最小値	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0252
最大値	16.4	39.1	16.4	11.9	16.4	4.49
n (試料)	4526	154	4526	99	4526	72
n (患者)	518	154	518	99	518	72

20

30

【表 4 0】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.196	0.672	0.196	0.275	0.196	0.296
平均値	0.390	1.59	0.390	0.787	0.390	0.968
標準偏差	0.640	5.56	0.640	2.77	0.640	3.47
p (t - 検定)		8.8E-29		2.7E-9		1.2E-10
最小値	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240
最大値	13.2	103	13.2	39.1	13.2	26.8
n (試料)	2968	372	2968	223	2968	103
n (患者)	331	372	331	223	331	103

40

【表 4 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.73	0.70	0.76	0.57	0.60	0.59	0.57	0.58	0.57
SE	0.015	0.024	0.015	0.020	0.030	0.021	0.029	0.035	0.030
p	0	4.4E-16	0	9.7E-4	0.0012	2.9E-5	0.014	0.018	0.013
n コホ ート 1	2484	4526	2968	2484	4526	2968	2484	4526	2968
n コホ ート 2	415	154	372	233	99	223	112	72	103
カ ッ ト	0.332	0.333	0.375	0.141	0.156	0.159	0.146	0.166	0.124
オフ 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	71%	71%	71%
Sens 1	66%	58%	69%	41%	37%	44%	41%	38%	37%
Spec 1									
カ ッ ト	0.191	0.159	0.238	0.0908	0.103	0.103	0.0788	0.128	0.0676
オフ 2	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Sens 2	49%	37%	56%	29%	27%	32%	26%	32%	22%
Spec 2									
カ ッ ト	0.0835	0.0769	0.118	0.0497	0.0610	0.0507	0.0448	0.0507	0.0369
オフ 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%	90%	90%
Sens 3	27%	21%	36%	17%	17%	17%	15%	14%	12%
Spec 3									
カ ッ ト	0.386	0.488	0.381	0.386	0.488	0.381	0.386	0.488	0.381
オフ 4	66%	59%	70%	36%	47%	40%	39%	39%	45%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	0.556	0.702	0.554	0.556	0.702	0.554	0.556	0.702	0.554
オフ 5	53%	53%	57%	27%	34%	28%	27%	36%	29%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	0.919	1.20	0.938	0.919	1.20	0.938	0.919	1.20	0.938
オフ 6	38%	35%	39%	15%	23%	17%	13%	19%	16%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	1.3	1.5	1.6	1.4	1.2	1.3	0.95	1.3	0.69
p 値	0.18	0.22	0.071	0.095	0.63	0.27	0.88	0.45	0.26
95% CI の OR Quart2	0.88	0.80	0.96	0.94	0.62	0.83	0.52	0.63	0.36
OR Quart 3	2.0	2.8	2.5	2.2	2.2	2.0	1.8	2.8	1.3
	2.4	1.7	3.4	1.5	1.1	1.8	1.5	1.5	1.1
	3.6E-6	0.077	5.9E-8	0.063	0.74	0.0081	0.17	0.27	0.77

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	1.7	0.94	2.2	0.98	0.59	1.2	0.85	0.72	0.61
95% CI の OR Quart3	3.6	3.2	5.2	2.2	2.1	2.7	2.6	3.1	1.9
OR Quart4	7.2	5.2	9.9	2.0	2.3	2.2	1.7	2.2	1.7
p 値	0	1.1E-9	0	8.8E-4	0.0044	2.0E-4	0.048	0.026	0.041
95% CI の OR Quart4	5.1	3.1	6.6	1.3	1.3	1.4	1.0	1.1	1.0
	10	8.8	15	2.9	4.0	3.2	3.0	4.4	2.9

10

【表 4 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

20

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.127	0.571	0.127	0.212	0.127	0.221
平均値	0.291	1.78	0.291	0.593	0.291	0.764
標準偏差	0.597	5.15	0.597	1.41	0.597	4.10
p (t - 検定)		1.3E-40		7.6E-10		3.3E-6
最小値	0.00240	0.0120	0.00240	0.0116	0.00240	0.0182
最大値	14.6	64.2	14.6	12.9	14.6	43.1
n (試料)	2355	411	2355	230	2355	110
n (患者)	274	411	274	230	274	110

30

【表 4 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.181	0.931	0.181	0.404	0.181	0.233
平均値	0.443	2.88	0.443	1.47	0.443	0.814
標準偏差	1.05	7.80	1.05	3.15	1.05	1.46
p (t - 検定)		5.1E-61		1.3E-18		0.0041
最小値	0.00240	0.0152	0.00240	0.0185	0.00240	0.0178
最大値	31.2	64.2	31.2	20.2	31.2	10.4
n (試料)	4314	152	4314	99	4314	68
n (患者)	517	152	517	99	517	68

40

【表 4 4】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.133	0.610	0.133	0.233	0.133	0.239
平均値	0.309	1.70	0.309	0.935	0.309	1.60
標準偏差	0.658	3.51	0.658	4.52	0.658	7.48
p (t-検定)		8.8E-74		7.8E-11		7.8E-17
最小値	0.00240	0.0120	0.00240	0.0116	0.00240	0.0182
最大値	14.6	38.0	14.6	64.1	14.6	62.2
n (試料)	2822	370	2822	220	2822	103
n (患者)	330	370	330	220	330	103

10

【表 4 5】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.78	0.78	0.79	0.62	0.66	0.63	0.60	0.63	0.60
SE	0.014	0.022	0.014	0.020	0.030	0.021	0.029	0.037	0.030
p	0	0	0	1.7E-8	2.0E-7	2.5E-10	6.3E-4	3.9E-4	6.1E-4
n コホート 1	2355	4314	2822	2355	4314	2822	2355	4314	2822
n コホート 2	411	152	370	230	99	220	110	68	103
カットオフ 1	0.285	0.392	0.319	0.113	0.193	0.125	0.108	0.153	0.104
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	72%	73%	74%	46%	52%	48%	45%	45%	42%
カット	0.180	0.195	0.213	0.0738	0.0885	0.0895	0.0686	0.115	0.0614

20

30



	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
オフ 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Sens 2	59%	52%	63%	34%	31%	38%	32%	38%	28%
Spec 2									
カ ッ ト	0.0763	0.123	0.0921	0.0372	0.0514	0.0446	0.0335	0.0686	0.0280
オフ 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%
Sens 3	35%	40%	38%	19%	21%	22%	17%	26%	13%
Spec 3									
カ ッ ト	0.257	0.361	0.265	0.257	0.361	0.265	0.257	0.361	0.265
オフ 4	73%	71%	75%	45%	55%	48%	42%	47%	46%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	0.384	0.533	0.399	0.384	0.533	0.399	0.384	0.533	0.399
オフ 5	62%	65%	63%	33%	42%	36%	33%	38%	35%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	0.648	0.930	0.689	0.648	0.930	0.689	0.648	0.930	0.689
オフ 6	47%	50%	45%	21%	28%	22%	18%	26%	19%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	2.1	1.8	1.7	2.0	0.93	2.1	1.2	3.2	0.95
p 値	0.0037	0.13	0.049	0.0029	0.85	0.0037	0.63	0.013	0.87
95% CI の OR	1.3	0.83	1.0	1.3	0.45	1.3	0.62	1.3	0.50
Quart2	3.4	3.9	2.9	3.2	1.9	3.4	2.2	8.0	1.8
OR Quart 3	3.8	1.8	3.8	2.1	1.5	2.3	1.8	2.4	1.2
p 値	8.8E-9	0.13	5.6E-8	0.0012	0.25	5.6E-4	0.046	0.081	0.64
95% CI の OR	2.4	0.83	2.4	1.4	0.76	1.4	1.0	0.90	0.63
Quart3	6.1	3.9	6.2	3.4	2.9	3.8	3.3	6.1	2.1
OR Quart 4	15	12	15	3.3	3.3	3.9	2.2	4.9	2.1
p 値	0	2.1E-13	0	1.1E-7	6.6E-5	5.1E-9	0.0055	4.0E-4	0.0072
95% CI の OR	9.8	6.0	9.3	2.1	1.8	2.5	1.3	2.0	1.2
Quart4	23	22	23	5.0	5.9	6.1	4.0	12	3.6

10

20

30

40

【表 4 6】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.179	1.57	0.179	0.359	0.179	0.385
平均値	207	3180	207	1690	207	633
標準偏差	2830	27400	2830	17300	2830	4790
p (t - 検定)		1.7E-6		4.7E-4		0.15
最小値	0.00112	0.00227	0.00112	0.00266	0.00112	0.00361
最大値	73000	344000	73000	224000	73000	43600
n (試料)	2069	408	2069	223	2069	107
n (患者)	273	408	273	223	273	107

10

【表 4 7】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.311	1.29	0.311	0.686	0.311	0.625
平均値	412	7810	412	9330	412	2380
標準偏差	6490	70000	6490	64900	6490	14000
p (t - 検定)		3.0E-9		7.0E-13		0.022
最小値	0.00112	0.00310	0.00112	0.00266	0.00112	0.00529
最大値	247000	772000	247000	600000	247000	100000
n (試料)	3862	145	3862	93	3862	61
n (患者)	515	145	515	93	515	61

20

30

【表 4 8】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.184	1.94	0.184	0.441	0.184	0.387
平均値	203	31300	203	1160	203	677
標準偏差	2730	534000	2730	15400	2730	4960
p (t - 検定)		0.0036		0.0075		0.10
最小値	0.00112	0.00227	0.00112	0.00570	0.00112	0.00361
最大値	73000	1.03E7	73000	224000	73000	43600
n (試料)	2509	370	2509	215	2509	100
n (患者)	331	370	331	215	331	100

40

【表 4 9】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.81	0.70	0.84	0.62	0.60	0.64	0.59	0.60	0.58
SE	0.014	0.025	0.013	0.021	0.031	0.021	0.030	0.039	0.030
p	0	1.3E-15	0	1.7E-8	9.0E-4	8.9E-11	0.0017	0.012	0.0066
n コホート 1	2069	3862	2509	2069	3862	2509	2069	3862	2509
n コホート 2	408	145	370	223	93	215	107	61	100
カ ッ ト オ フ 1	0.632 70%	0.427 70%	0.888 70%	0.143 70%	0.179 71%	0.182 70%	0.135 70%	0.212 70%	0.109 70%
Sens 1 Spec 1	77%	57%	83%	45%	39%	50%	43%	42%	38%
カ ッ ト オ フ 2	0.354 80%	0.248 80%	0.507 80%	0.0822 80%	0.0794 81%	0.0934 80%	0.0522 80%	0.156 80%	0.0432 80%
Sens 2 Spec 2	65%	45%	72%	33%	25%	35%	26%	36%	23%
カ ッ ト オ フ 3	0.137 90%	0.0797 90%	0.208 90%	0.0448 90%	0.0512 90%	0.0435 90%	0.0205 91%	0.0240 90%	0.0217 90%
Sens 3 Spec 3	44%	25%	52%	24%	20%	23%	14%	12%	15%
カ ッ ト オ フ 4	0.438 77%	0.791 60%	0.446 82%	0.438 46%	0.791 45%	0.446 49%	0.438 43%	0.791 44%	0.446 43%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オ フ 5	0.754 68%	1.33 50%	0.752 73%	0.754 31%	1.33 30%	0.752 33%	0.754 30%	1.33 31%	0.752 31%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オ フ 6	1.39 54%	2.74 34%	1.42 59%	1.39 20%	2.74 20%	1.42 23%	1.39 18%	2.74 16%	1.42 19%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.4	1.4	1.4	1.7	0.83	1.6	0.71	1.9	0.60
p 値	0.25	0.32	0.28	0.028	0.60	0.084	0.31	0.15	0.14
95% CI の OR Quart2	0.81	0.72	0.76	1.1	0.42	0.94	0.36	0.80	0.31
	2.3	2.7	2.6	2.7	1.7	2.6	1.4	4.5	1.2

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
OR Quart 3	3.3	2.2	3.7	2.2	1.5	2.4	1.5	2.1	1.1
p 値	2.1E-7	0.014	1.9E-6	8.9E-4	0.23	1.9E-4	0.20	0.077	0.77
95% CI の	2.1	1.2	2.1	1.4	0.79	1.5	0.82	0.92	0.61
OR Quart3	5.2	4.0	6.3	3.4	2.7	3.9	2.6	5.0	1.9
OR Quart 4	16	5.5	23	3.1	1.9	3.5	2.0	2.7	1.7
p 値	0	2.8E-9	0	4.5E-7	0.027	5.5E-8	0.010	0.019	0.052
95% CI の	11	3.1	14	2.0	1.1	2.2	1.2	1.2	1.00
OR Quart4	25	9.6	37	4.7	3.4	5.4	3.5	6.0	2.9

10

【表 5 0】

20

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.126	1.45	0.126	0.295	0.126	0.245
平均値	148	2900	148	1190	148	433
標準偏差	2040	27600	2040	11900	2040	3150
p (t - 検 定)		1.0E-5		5.3E-4		0.18
最小値	0.000381	0.00161	0.000381	0.00221	0.000381	0.00257
最大値	58400	435000	58400	152000	58400	26200
n (試料)	2003	404	2003	221	2003	105
n (患者)	272	404	272	221	272	105

30

【表 5 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.218	1.62	0.218	0.723	0.218	0.422
平均値	292	20000	292	8510	292	2780
標準偏差	4050	214000	4050	54800	4050	18500
p (t-検定)		2.1E-8		9.5E-17		4.3E-5
最小値	0.000381	0.00282	0.000381	0.00221	0.000381	0.00635
最大値	151000	2550000	151000	486000	151000	141000
n (試料)	3742	143	3742	93	3742	59
n (患者)	514	143	514	93	514	59

10

【表 5 2】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.133	1.63	0.133	0.379	0.133	0.266
平均値	157	13600	157	517	157	460
標準偏差	2080	200000	2080	6290	2080	3250
p (t-検定)		9.4E-4		0.060		0.17
最小値	0.000381	0.00161	0.000381	0.00419	0.000381	0.00257
最大値	58400	3800000	58400	89500	58400	26200
n (試料)	2428	368	2428	213	2428	99
n (患者)	330	368	330	213	330	99

20

30

【表 5 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.84	0.76	0.85	0.65	0.64	0.67	0.61	0.62	0.60
SE	0.013	0.024	0.013	0.021	0.031	0.021	0.030	0.039	0.031
p	0	0	0	1.2E-12	3.9E-6	3.3E-15	1.6E-4	0.0015	7.3E-4
n コホート 1	2003	3742	2428	2003	3742	2428	2003	3742	2428
n コホート 2	404	143	368	221	93	213	105	59	99
カットオフ 1	0.571	0.515	0.776	0.0983	0.186	0.161	0.0975	0.203	0.0762
Sens 1	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	83%	67%	86%	45%	47%	55%	45%	48%	39%
カット	0.339	0.337	0.482	0.0605	0.0725	0.0728	0.0394	0.140	0.0333

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
オフ 2	80%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	81%
Sens 2	71%	58%	78%	35%	30%	37%	29%	41%	25%
Spec 2									
カ ッ ト	0.151	0.122	0.189	0.0271	0.0356	0.0323	0.0180	0.0307	0.0173
オフ 3	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	92%	91%
Sens 3	55%	38%	59%	23%	20%	24%	18%	19%	17%
Spec 3									
カ ッ ト	0.309	0.573	0.333	0.309	0.573	0.333	0.309	0.573	0.333
オフ 4	81%	69%	84%	49%	57%	53%	45%	44%	45%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	0.492	1.01	0.525	0.492	1.01	0.525	0.492	1.01	0.525
オフ 5	75%	57%	79%	42%	39%	45%	32%	37%	36%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	0.994	2.27	1.13	0.994	2.27	1.13	0.994	2.27	1.13
オフ 6	58%	46%	61%	25%	22%	24%	22%	24%	24%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	1.1	1.3	1.1	1.5	1.4	1.4	0.89	2.4	0.80
p 値	0.77	0.53	0.73	0.086	0.35	0.19	0.73	0.081	0.51
95% CI の OR Quart2	0.61	0.57	0.57	0.94	0.68	0.84	0.46	0.90	0.42
	2.0	3.0	2.2	2.5	3.0	2.4	1.7	6.2	1.5
OR Quart 3	4.1	3.1	4.0	2.1	1.9	2.4	1.6	2.7	1.00
p 値	1.3E-8	0.0023	1.3E-6	0.0018	0.066	5.3E-4	0.11	0.039	1.00
95% CI の OR Quart3	2.5	1.5	2.3	1.3	0.96	1.5	0.90	1.1	0.54
	6.7	6.3	7.0	3.4	3.9	3.8	2.9	6.9	1.8
OR Quart 4	22	9.8	28	3.9	3.5	4.4	2.1	3.9	2.0
p 値	0	1.2E-11	0	1.4E-9	1.5E-4	2.0E-10	0.0081	0.0031	0.014
95% CI の OR Quart4	14	5.1	16	2.5	1.8	2.8	1.2	1.6	1.1
	35	19	46	6.0	6.7	6.9	3.7	9.6	3.4

10

20

30

40

【表 5 4】  
血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.670	0.950	0.670	0.840	0.670	0.800
平均値	0.737	1.10	0.737	0.947	0.737	0.856
標準偏差	0.364	0.629	0.364	0.492	0.364	0.349
p (t-検定)		1.3E-60		3.4E-16		5.4E-4
最小値	0.100	0.200	0.100	0.260	0.100	0.270
最大値	3.42	5.30	3.42	4.10	3.42	1.88
n (試料)	2530	421	2530	239	2530	118
n (患者)	275	421	275	239	275	118

10

【表 5 5】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.700	1.38	0.700	1.02	0.700	1.00
平均値	0.805	1.50	0.805	1.13	0.805	1.06
標準偏差	0.439	0.796	0.439	0.643	0.439	0.642
p (t-検定)		4.0E-77		2.5E-13		9.5E-7
最小値	0.100	0.380	0.100	0.260	0.100	0.270
最大値	5.50	5.30	5.50	4.21	5.50	4.14
n (試料)	4713	157	4713	104	4713	72
n (患者)	518	157	518	104	518	72

20

30

【表 5 6】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.700	0.900	0.700	0.895	0.700	0.815
平均値	0.774	1.10	0.774	0.990	0.774	0.972
標準偏差	0.403	0.688	0.403	0.536	0.403	0.540
p (t-検定)		6.1E-41		4.8E-14		7.5E-7
最小値	0.100	0.200	0.100	0.300	0.100	0.300
最大値	3.42	5.30	3.42	4.10	3.42	3.98
n (試料)	3041	378	3041	226	3041	108
n (患者)	331	378	331	226	331	108

40

【表 57】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.71	0.82	0.67	0.65	0.70	0.64	0.62	0.66	0.63
SE	0.015	0.021	0.016	0.020	0.029	0.020	0.028	0.035	0.029
p	0	0	0	8.4E-15	1.4E-11	1.6E-12	2.9E-5	5.3E-6	8.5E-6
n コホー ト 1	2530	4713	3041	2530	4713	3041	2530	4713	3041
n コホー ト 2	421	157	378	239	104	226	118	72	108
カ ッ ト オフ 1	0.700	0.990	0.690	0.670	0.790	0.670	0.660	0.740	0.690
Sens 1	70%	73%	73%	71%	70%	71%	71%	71%	72%
Spec 1	58%	76%	49%	50%	59%	47%	50%	55%	49%
カ ッ ト オフ 2	0.610	0.890	0.590	0.590	0.690	0.590	0.560	0.650	0.590
Sens 2	80%	82%	83%	83%	81%	85%	81%	81%	81%
Spec 2	45%	68%	36%	38%	45%	36%	36%	42%	36%
カ ッ ト オフ 3	0.490	0.690	0.490	0.490	0.490	0.490	0.400	0.470	0.460
Sens 3	93%	91%	92%	91%	93%	92%	92%	90%	92%
Spec 3	24%	45%	22%	24%	19%	22%	15%	17%	19%
カ ッ ト オフ 4	0.820	0.900	0.870	0.820	0.900	0.870	0.820	0.900	0.870
Sens 4	60%	78%	53%	52%	61%	51%	45%	56%	44%
Spec 4	70%	73%	70%	70%	73%	70%	70%	73%	70%
カ ッ ト オフ 5	0.940	1.02	1.00	0.940	1.02	1.00	0.940	1.02	1.00
Sens 5	50%	69%	42%	38%	50%	34%	33%	42%	33%
Spec 5	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
カ ッ ト オフ 6	1.20	1.30	1.26	1.20	1.30	1.26	1.20	1.30	1.26
Sens 6	32%	54%	30%	19%	25%	20%	15%	17%	19%
Spec 6	91%	91%	90%	91%	91%	90%	91%	91%	90%
OR Quart 2	1.5	1.3	1.7	1.7	0.50	2.2	1.1	1.1	1.1
p 値	0.061	0.64	0.0069	0.033	0.11	0.0013	0.87	0.83	0.86
95% CI の OR Quart2	0.98	0.49	1.2	1.0	0.21	1.4	0.55	0.47	0.52
OR Quart 3	2.2	3.2	2.6	2.7	1.2	3.7	2.0	2.6	2.2
	2.3	3.0	2.2	2.5	1.3	2.5	2.3	1.4	2.3
	1.0E-5	0.0067	3.0E-5	8.0E-5	0.41	2.7E-4	0.0040	0.41	0.0073

10

20

30

40



	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	1.6	1.4	1.5	1.6	0.68	1.5	1.3	0.62	1.3
95% CI の OR	3.3	6.8	3.3	3.9	2.5	4.0	4.1	3.2	4.3
Quart3									
OR Quart4	6.4	16	5.0	4.0	3.8	4.2	2.4	3.8	3.0
	0	6.8E-14	0	5.4E-10	2.5E-6	7.5E-10	0.0029	2.1E-4	3.5E-4
p 値	4.5	7.7	3.6	2.6	2.2	2.7	1.3	1.9	1.6
95% CI の OR	8.9	32	7.2	6.1	6.7	6.7	4.2	7.6	5.4
Quart4									

10

【表 5 8】

血清クレアチニン／（重量調節した尿排出量）

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.600	2.37	0.600	1.19	0.600	0.923
平均値	588	2480	588	1080	588	1330
標準偏差	7100	15000	7100	9960	7100	9710
p (t-検定)		1.0E-4		0.35		0.30
最小値	0.0159	0.0673	0.0159	0.0760	0.0159	0.0645
最大値	154000	130000	154000	119000	154000	80000
n (試料)	2010	404	2010	222	2010	105
n (患者)	272	404	272	222	272	105

20

30

【表 5 9】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.863	2.17	0.863	1.54	0.863	1.31
平均値	767	3560	767	3300	767	3260
標準偏差	8440	29400	8440	18500	8440	19300
p (t-検定)		0.0011		0.0060		0.029
最小値	0.0159	0.102	0.0159	0.0920	0.0159	0.170
最大値	180000	330000	180000	119000	180000	140000
n (試料)	3758	143	3758	94	3758	59
n (患者)	514	143	514	94	514	59

40

【表 6 0】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.616	2.53	0.616	1.33	0.616	1.03
平均値	687	3150	687	563	687	1420
標準偏差	8520	18600	8520	6100	8520	10000
p (t-検定)		2.5E-5		0.83		0.41
最小値	0.0159	0.0673	0.0159	0.0760	0.0159	0.0645
最大値	230000	214000	230000	80000	230000	80000
n (試料)	2437	369	2437	214	2437	99
n (患者)	330	369	330	214	330	99

10

【表 6 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.84	0.74	0.85	0.69	0.65	0.70	0.62	0.63	0.62
SE	0.013	0.024	0.013	0.020	0.031	0.021	0.030	0.039	0.031
p	0	0	0	0	1.2E-6	0	1.1E-4	9.0E-4	1.1E-4
n コホート 1	2010	3758	2437	2010	3758	2437	2010	3758	2437
n コホート 2	404	143	369	222	94	214	105	59	99
カットオフ 1	1.47 70%	1.36 71%	1.60 70%	0.677 70%	0.884 70%	0.786 70%	0.589 70%	0.839 71%	0.600 71%
Sens 1 Spec 1	83%	68%	84%	55%	51%	60%	49%	49%	49%
カットオフ 2	1.12 80%	0.906 80%	1.20 80%	0.494 80%	0.569 81%	0.537 80%	0.408 80%	0.643 81%	0.403 81%
Sens 2 Spec 2	75%	52%	76%	42%	35%	44%	34%	40%	32%
カットオフ 3	0.705 90%	0.559 90%	0.869 90%	0.334 90%	0.423 90%	0.358 90%	0.260 90%	0.377 92%	0.258 91%
Sens 3 Spec 3	57%	35%	64%	27%	26%	28%	19%	22%	18%
カットオフ 4	0.975 83%	1.46 68%	1.02 86%	0.975 60%	1.46 52%	1.02 64%	0.975 47%	1.46 37%	1.02 51%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カット	1.30	1.99	1.37	1.30	1.99	1.37	1.30	1.99	1.37

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
オフ 5	75%	54%	76%	45%	38%	47%	30%	29%	32%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	1.96	3.20	2.07	1.96	3.20	2.07	1.96	3.20	2.07
オフ 6	59%	37%	62%	28%	22%	29%	16%	20%	21%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	0.77	1.6	0.86	2.1	2.0	1.9	1.4	2.0	1.0
p 値	0.42	0.26	0.70	0.0075	0.087	0.024	0.30	0.16	1.0
95% CI の OR Quart2	0.41	0.72	0.41	1.2	0.90	1.1	0.72	0.75	0.50
	1.5	3.3	1.8	3.6	4.5	3.3	2.9	5.4	2.0
OR Quart 3	4.0	2.7	4.9	2.4	2.9	2.3	2.4	3.6	1.9
p 値	1.5E-8	0.0056	4.3E-8	0.0011	0.0056	0.0028	0.0060	0.0064	0.052
95% CI の OR Quart3	2.5	1.3	2.8	1.4	1.4	1.3	1.3	1.4	1.00
	6.4	5.4	8.7	4.1	6.3	3.9	4.6	8.9	3.4
OR Quart 4	22	8.5	29	6.3	4.7	6.6	2.8	3.4	2.5
p 値	0	4.0E-11	0	6.3E-14	2.9E-5	4.0E-14	0.0011	0.0092	0.0030
95% CI の OR Quart4	14	4.5	17	3.9	2.3	4.0	1.5	1.4	1.4
	34	16	50	10	9.8	11	5.3	8.5	4.5

10

20

30

## 【 0 1 1 0 】

表 2 : コホート 1 ( R I F L E ステージ 0 または R を超えて進行しなかった患者 ) から収集した試料、およびコホート 2 においてステージ I または F に達する 0、24 時間、および 48 時間前の時点で対象から収集した試料におけるマーカーレベルの比較。インシュリン様増殖因子 結合タンパク質 7 およびメタロプロテイナーゼ阻害剤 2 は尿の中で測定した。

【表 6 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	69.6	152	69.6	101	69.6	84.4
平均値	82.8	177	82.8	128	82.8	116
標準偏差	56.8	114	56.8	102	56.8	95.5
p (t - 検定)		4.3E-95		4.9E-20		9.2E-8
最小値	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0
最大値	600	600	600	600	600	564
n (試料)	4360	193	4360	146	4360	89
n (患者)	495	193	495	146	495	89

10

【表 6 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	73.5	127	73.5	145	73.5	122
平均値	88.0	182	88.0	170	88.0	154
標準偏差	61.6	135	61.6	131	61.6	115
p (t - 検定)		4.9E-31		4.1E-22		3.9E-12
最小値	10.0	22.5	10.0	20.0	10.0	24.6
最大値	600	600	600	600	600	564
n (試料)	5431	61	5431	56	5431	44
n (患者)	621	61	621	56	621	44

20

30

【表 6 4】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	70.5	153	70.5	86.3	70.5	81.2
平均値	85.4	176	85.4	120	85.4	98.3
標準偏差	62.6	112	62.6	89.6	62.6	73.0
p (t - 検定)		5.2E-68		1.5E-9		0.083
最小値	10.0	20.0	10.0	20.0	10.0	20.0
最大値	600	600	600	600	600	438
n (試料)	4633	165	4633	127	4633	72
n (患者)	526	165	526	127	526	72

40

【表 6 5】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.79	0.73	0.78	0.65	0.71	0.64	0.60	0.69	0.56
SE	0.020	0.037	0.021	0.025	0.039	0.027	0.032	0.045	0.035
p	0	9.8E-10	0	5.9E-10	1.2E-7	1.9E-7	0.0013	3.0E-5	0.100
n コホー ト 1	4360	5431	4633	4360	5431	4633	4360	5431	4633
n コホー ト 2	193	61	165	146	56	127	89	44	72
カ ッ ト オフ 1	102	97.7	99.6	68.3	76.1	70.3	64.0	73.5	56.8
Sens 1	70%	70%	70%	71%	71%	70%	71%	70%	71%
Spec 1	72%	67%	70%	49%	52%	50%	46%	50%	39%
カ ッ ト オフ 2	78.4	57.3	78.4	57.0	57.5	57.2	50.8	62.6	48.8
Sens 2	80%	80%	80%	80%	80%	80%	81%	82%	81%
Spec 2	57%	37%	57%	39%	37%	39%	33%	41%	31%
カ ッ ト オフ 3	56.9	41.4	62.4	45.4	45.4	45.2	29.7	44.4	29.7
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	91%	91%	91%	90%
Spec 3	39%	23%	44%	28%	26%	28%	14%	25%	14%
カ ッ ト オフ 4	97.9	103	99.6	97.9	103	99.6	97.9	103	99.6
Sens 4	72%	67%	70%	51%	62%	46%	40%	55%	35%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	118	127	121	118	127	121	118	127	121
Sens 5	62%	51%	62%	42%	57%	39%	31%	48%	22%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	158	168	162	158	168	162	158	168	162
Sens 6	48%	46%	48%	22%	36%	20%	21%	34%	14%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.5	1.0	2.0	3.0	2.2	2.9	0.87	2.5	1.0
p 値	0.27	1.0	0.088	0.0012	0.14	0.0029	0.71	0.12	1.0
95% CI の OR Quart2	0.72	0.35	0.90	1.5	0.77	1.4	0.42	0.79	0.47
OR Quart	3.1	2.9	4.5	5.8	6.4	5.7	1.8	8.0	2.1
OR Quart	3.2	1.4	3.6	2.7	1.4	2.9	1.7	1.8	1.7

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
3	6.1E-4	0.47	6.9E-4	0.0034	0.57	0.0029	0.094	0.37	0.11
p 値	1.6	0.54	1.7	1.4	0.44	1.4	0.91	0.51	0.89
95% CI の OR Quart3	6.1	3.8	7.6	5.3	4.4	5.7	3.2	6.0	3.4
OR Quart4	12	5.4	13	5.9	6.7	5.1	2.0	5.8	1.4
4	8.9E-16	4.6E-5	3.0E-13	2.2E-8	7.5E-5	1.0E-6	0.022	0.0012	0.30
p 値	6.4	2.4	6.5	3.2	2.6	2.7	1.1	2.0	0.72
95% CI の OR Quart4	21	12	25	11	17	9.8	3.7	17	2.9

10

【表 6 6】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2

20

sCr または U0	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.37	6.98	3.37	4.29	3.37	3.76
平均値	4.03	9.91	4.03	7.65	4.03	6.12
標準偏差	2.96	16.8	2.96	17.1	2.96	13.5
p (t-検定)		2.9E-68		4.3E-24		2.1E-8
最小値	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
最大値	56.2	182	56.2	189	56.2	128
n (試料)	4360	193	4360	146	4360	89
n (患者)	495	193	495	146	495	89

30

【表 6 7】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.52	6.77	3.52	6.29	3.52	5.20
平均値	4.30	13.4	4.30	12.7	4.30	6.16
標準偏差	3.41	28.4	3.41	27.0	3.41	4.83
p (t-検定)		1.7E-54		1.5E-46		3.2E-4
最小値	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
最大値	56.2	182	56.2	189	56.2	26.8
n (試料)	5431	61	5431	56	5431	44
n (患者)	621	61	621	56	621	44

40

50

【表 6 8】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.39	7.42	3.39	4.17	3.39	3.47
平均値	4.32	9.44	4.32	6.77	4.32	6.23
標準偏差	6.58	14.1	6.58	11.6	6.58	14.9
p (t-検定)		2.8E-20		6.0E-5		0.018
最小値	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
最大値	225	171	225	117	225	128
n (試料)	4633	165	4633	127	4633	72
n (患者)	526	165	526	127	526	72

10

【表 6 9】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.78	0.73	0.78	0.61	0.69	0.61	0.56	0.63	0.53
SE	0.020	0.037	0.021	0.025	0.040	0.027	0.032	0.045	0.035
p	0	2.9E-10	0	5.1E-6	2.3E-6	4.1E-5	0.057	0.0031	0.45
n コホート 1	4360	5431	4633	4360	5431	4633	4360	5431	4633
n コホート 2	193	61	165	146	56	127	89	44	72
カットオフ 1	4.57	4.24	4.58	3.12	3.77	3.14	2.76	3.41	2.71
Sens 1	70%	70%	70%	71%	71%	70%	71%	70%	71%
Spec 1	69%	61%	68%	45%	54%	46%	39%	48%	38%

20

30

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
カ ッ ト オ フ 2	3.88	2.96	3.90	2.39	2.21	2.64	2.17	2.55	2.05
Sens 2	80%	80%	80%	80%	80%	80%	81%	82%	81%
Spec 2	59%	40%	58%	32%	26%	37%	28%	33%	25%
カ ッ ト オ フ 3	2.88	2.28	2.90	1.73	1.73	1.87	0	1.63	0
Sens 3	90%	90%	90%	91%	93%	91%	100%	91%	100%
Spec 3	41%	28%	41%	19%	18%	21%	0%	16%	0%
カ ッ ト オ フ 4	4.66	4.88	4.73	4.66	4.88	4.73	4.66	4.88	4.73
Sens 4	68%	66%	68%	42%	59%	40%	38%	50%	31%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オ フ 5	5.69	5.98	5.80	5.69	5.98	5.80	5.69	5.98	5.80
Sens 5	63%	61%	62%	32%	52%	30%	30%	43%	21%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オ フ 6	7.33	7.82	7.63	7.33	7.82	7.63	7.33	7.82	7.63
Sens 6	48%	41%	48%	21%	43%	17%	20%	20%	17%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.9	1.2	3.0	1.4	0.60	1.8	1.6	1.5	1.5
p 値	0.098	0.78	0.019	0.21	0.32	0.071	0.15	0.44	0.24
95% CI の OR Quart2	0.89	0.39	1.2	0.82	0.22	0.95	0.84	0.53	0.76
OR Quart 3	4.1	3.5	7.7	2.5	1.6	3.3	3.1	4.2	3.0
p 値	3.8	1.5	5.5	1.8	1.1	2.2	1.3	1.2	1.3
95% CI の OR Quart3	2.1E-4	0.44	1.5E-4	0.036	0.83	0.0087	0.40	0.78	0.48
OR Quart 4	1.9	0.53	2.3	1.0	0.47	1.2	0.68	0.39	0.64
p 値	7.7	4.2	13	3.1	2.6	4.0	2.6	3.5	2.6
95% CI の OR Quart4	14	6.7	20	2.9	2.9	3.1	2.0	3.7	1.4
p 値	1.3E-15	1.7E-5	1.3E-12	4.9E-5	0.0035	1.1E-4	0.027	0.0046	0.38
95% CI の OR Quart4	7.4	2.8	8.7	1.7	1.4	1.7	1.1	1.5	0.68
	27	16	45	4.7	6.1	5.5	3.8	9.2	2.7

10

20

30

40



【表 7 0】

重量調節した尿排出量

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.924	0.308	0.924	0.568	0.924	0.717
平均値	1.38	0.504	1.38	0.885	1.38	1.14
標準偏差	1.48	1.28	1.48	1.46	1.48	1.24
p (t-検定)		9.9E-16		1.1E-4		0.13
最小値	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5
最大値	21.5	16.7	21.5	15.8	21.5	6.00
n (試料)	3701	193	3701	140	3701	88
n (患者)	491	193	491	140	491	88

10

【表 7 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.820	0.505	0.820	0.500	0.820	0.637
平均値	1.25	1.05	1.25	0.642	1.25	0.851
標準偏差	1.41	2.29	1.41	0.542	1.41	1.05
p (t-検定)		0.27		0.0013		0.069
最小値	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5
最大値	21.5	16.7	21.5	3.00	21.5	6.00
n (試料)	4661	58	4661	55	4661	41
n (患者)	617	58	617	55	617	41

20

30

【表 7 2】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.919	0.270	0.919	0.538	0.919	0.719
平均値	1.39	0.333	1.39	0.890	1.39	1.19
標準偏差	1.54	0.414	1.54	1.55	1.54	1.24
p (t-検定)		3.1E-18		4.8E-4		0.28
最小値	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5
最大値	21.5	4.67	21.5	15.8	21.5	5.71
n (試料)	3986	164	3986	121	3986	73
n (患者)	525	164	525	121	525	73

40

【表 7 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.15	0.34	0.10	0.32	0.32	0.32	0.42	0.36	0.43
SE	0.017	0.039	0.016	0.025	0.040	0.027	0.032	0.047	0.035
p	0	3.5E-5	0	4.8E-12	7.8E-6	2.2E-11	0.0097	0.0038	0.048
n コホート 1	3701	4661	3986	3701	4661	3986	3701	4661	3986
n コホート 2	193	58	164	140	55	121	88	41	73
カ ッ ト オ フ 1	0.215	0.282	0.196	0.423	0.376	0.391	0.551	0.344	0.505
Sens 1	70%	71%	70%	70%	71%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	4%	9%	3%	14%	15%	12%	23%	13%	20%
カ ッ ト オ フ 2	0.133	0.214	0.119	0.339	0.291	0.323	0.445	0.240	0.424
Sens 2	80%	81%	80%	80%	80%	80%	81%	80%	81%
Spec 2	2%	5%	2%	8%	9%	7%	15%	6%	14%
カ ッ ト オ フ 3	0.0977	0.108	0.0943	0.243	0.104	0.240	0.249	0.146	0.260
Sens 3	90%	91%	90%	90%	91%	90%	91%	90%	90%
Spec 3	1%	2%	1%	4%	2%	4%	4%	3%	5%
カ ッ ト オ フ 4	1.42	1.29	1.41	1.42	1.29	1.41	1.42	1.29	1.41
Sens 4	4%	19%	1%	11%	7%	12%	22%	12%	26%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オ フ 5	1.88	1.74	1.88	1.88	1.74	1.88	1.88	1.74	1.88
Sens 5	3%	10%	1%	7%	4%	7%	14%	10%	18%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オ フ 6	2.78	2.58	2.78	2.78	2.58	2.78	2.78	2.58	2.78
Sens 6	2%	5%	1%	4%	2%	3%	8%	7%	10%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.1	0.89	2.0	2.3	3.4	2.6	1.0	1.4	0.81
p 値	0.79	0.81	0.42	0.022	0.067	0.016	1.00	0.56	0.58
95% CI の OR Quart2	0.41	0.34	0.37	1.1	0.92	1.2	0.50	0.44	0.39
OR Quart2	3.2	2.3	11	4.7	12	5.6	2.0	4.4	1.7
OR Quart2	2.6	1.4	5.0	3.3	5.4	2.9	1.8	2.2	1.2

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
3	0.033	0.39	0.037	6.9E-4	0.0075	0.0056	0.070	0.14	0.61
p 値	1.1	0.62	1.1	1.6	1.6	1.4	0.95	0.77	0.61
95% CI の OR Quart3	6.3	3.4	23	6.5	19	6.3	3.3	6.4	2.3
OR Quart4	27	3.2	86	6.7	8.8	7.4	1.8	3.6	1.6
4	0	0.0028	4.2E-10	6.9E-9	3.6E-4	2.5E-8	0.070	0.011	0.16
p 値	13	1.5	21	3.5	2.7	3.7	0.95	1.3	0.84
95% CI の OR Quart4	58	6.7	350	13	29	15	3.3	9.8	3.0

10

【表 7 4】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 / (重量調節した尿排出量)

20

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	74.3	450	74.3	182	74.3	119
平均値	76700	1180000	76700	242000	76700	416000
標準偏差	902000	7480000	902000	2330000	902000	2920000
p (t - 検定)		3.0E-15		0.053		0.0017
最小値	0.929	1.80	0.929	2.93	0.929	3.66
最大値	2.49E7	6.00E7	2.49E7	2.66E7	2.49E7	2.50E7
n (試料)	3691	191	3691	139	3691	87
n (患者)	491	191	491	139	491	87

30

【表 7 5】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	90.2	270	90.2	211	90.2	203
平均値	74300	1690000	74300	624000	74300	1640000
標準偏差	884000	8750000	884000	3730000	884000	7400000
p (t - 検定)		1.3E-20		3.2E-5		5.4E-19
最小値	0.929	1.80	0.929	17.5	0.929	4.09
最大値	2.49E7	6.00E7	2.49E7	2.66E7	2.49E7	3.83E7
n (試料)	4641	57	4641	54	4641	41
n (患者)	617	57	617	54	617	41

40

【表 7 6】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	75.9	560	75.9	168	75.9	111
平均値	83100	1390000	83100	58400	83100	502000
標準偏差	984000	8090000	984000	639000	984000	3210000
p (t-検定)		4.0E-18		0.78		9.4E-4
最小値	0.929	4.28	0.929	2.93	0.929	3.66
最大値	2.66E7	6.00E7	2.66E7	7020000	2.66E7	2.50E7
n (試料)	3970	163	3970	121	3970	72
n (患者)	525	163	525	121	525	72

10

【表 7 7】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.87	0.71	0.89	0.69	0.72	0.68	0.60	0.68	0.56
SE	0.017	0.039	0.017	0.025	0.040	0.027	0.032	0.046	0.035
p	0	4.3E-8	0	2.1E-14	2.0E-8	1.1E-11	0.0019	7.6E-5	0.072
n コホート 1	3691	4641	3970	3691	4641	3970	3691	4641	3970
n コホート 2	191	57	163	139	54	121	87	41	72
カットオフ 1	270	148	324	94.7	138	94.7	69.2	100	59.7
Sens 1	70%	70%	71%	71%	70%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	87%	66%	89%	57%	63%	56%	48%	53%	42%

20

30

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
カ ャ ト	189	74.2	226	63.8	69.8	66.1	32.7	87.1	27.6
オフ 2	80%	81%	80%	81%	81%	80%	80%	80%	81%
Sens 2	78%	45%	82%	45%	43%	45%	27%	49%	23%
Spec 2									
カ ャ ト	128	35.9	155	34.4	55.0	40.2	18.3	25.4	17.5
オフ 3	90%	91%	90%	91%	91%	90%	91%	90%	90%
Sens 3	67%	25%	72%	28%	36%	31%	16%	19%	15%
Spec 3									
カ ャ ト	142	171	146	142	171	146	142	171	146
オフ 4	88%	65%	91%	55%	65%	54%	44%	56%	36%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ャ ト	204	254	209	204	254	209	204	254	209
オフ 5	77%	54%	82%	46%	48%	45%	32%	46%	28%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ャ ト	330	428	344	330	428	344	330	428	344
オフ 6	62%	35%	66%	25%	33%	25%	18%	29%	14%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	2.0	1.6	1.5	2.3	3.4	2.0	0.64	1.00	0.75
p 値	0.26	0.41	0.66	0.027	0.067	0.088	0.26	1.00	0.45
95% CI の	0.60	0.52	0.25	1.1	0.92	0.90	0.30	0.29	0.35
OR Quart2	6.7	4.9	9.0	4.9	12	4.5	1.4	3.5	1.6
OR Quart 3	6.1	2.4	10	3.4	4.4	3.9	1.6	2.2	1.3
p 値	8.2E-4	0.099	0.0018	8.1E-4	0.022	3.4E-4	0.13	0.14	0.41
95% CI の	2.1	0.85	2.4	1.7	1.2	1.8	0.87	0.77	0.68
OR Quart3	18	6.9	44	6.9	15	8.1	3.0	6.4	2.5
OR Quart 4	46	6.5	79	7.8	9.5	7.0	1.9	4.0	1.4
p 値	5.4E-14	9.9E-5	8.8E-10	1.6E-9	2.1E-4	6.4E-8	0.033	0.0053	0.26
95% CI の	17	2.5	20	4.0	2.9	3.5	1.1	1.5	0.76
OR Quart4	120	17	320	15	31	14	3.5	11	2.8

10

20

30

40

【表 7 8】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.67	21.1	3.67	8.56	3.67	5.06
平均値	4040	135000	4040	32600	4040	20500
標準偏差	48800	1300000	48800	295000	48800	151000
p (t-検定)		1.5E-9		7.5E-6		0.0044
最小値	0.0558	0.0718	0.0558	0.156	0.0558	0.210
最大値	1220000	1.71E7	1220000	3240000	1220000	1340000
n (試料)	3691	191	3691	139	3691	87
n (患者)	491	191	491	139	491	87

10

【表 7 9】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	4.27	11.7	4.27	10.9	4.27	9.27
平均値	3820	344000	3820	83900	3820	104000
標準偏差	46500	2280000	46500	472000	46500	479000
p (t-検定)		1.2E-23		1.2E-17		5.7E-23
最小値	0.0558	0.0718	0.0558	0.670	0.0558	0.248
最大値	1220000	1.71E7	1220000	3240000	1220000	2680000
n (試料)	4641	57	4641	54	4641	41
n (患者)	617	57	617	54	617	41

20

30

【表 8 0】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.73	24.7	3.73	8.20	3.73	4.87
平均値	4260	159000	4260	26800	4260	24800
標準偏差	51700	1410000	51700	295000	51700	166000
p (t-検定)		9.2E-12		6.7E-4		0.0020
最小値	0.0558	0.257	0.0558	0.156	0.0558	0.210
最大値	1290000	1.71E7	1290000	3240000	1290000	1340000
n (試料)	3970	163	3970	121	3970	72
n (患者)	525	163	525	121	525	72

40

【表 8 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.87	0.72	0.89	0.67	0.71	0.67	0.58	0.65	0.56
SE	0.017	0.039	0.017	0.026	0.040	0.027	0.032	0.047	0.035
p	0	1.3E-8	0	7.4E-12	2.8E-7	4.6E-10	0.011	9.9E-4	0.100
n コホート 1	3691	4641	3970	3691	4641	3970	3691	4641	3970
n コホート 2	191	57	163	139	54	121	87	41	72
カ ッ ト	12.2	6.56	15.7	3.92	5.25	3.99	2.95	4.92	2.69
オフ 1	70%	70%	71%	71%	70%	70%	70%	71%	71%
Sens 1	86%	63%	90%	52%	56%	52%	43%	54%	40%
Spec 1									
カ ッ ト	9.47	4.67	10.9	2.78	3.66	2.88	1.62	3.00	1.30
オフ 2	80%	81%	80%	81%	81%	80%	80%	80%	81%
Sens 2	80%	53%	82%	41%	45%	41%	27%	39%	22%
Spec 2									
カ ッ ト	6.00	1.46	7.55	1.38	1.87	1.65	0.726	0.726	0.719
オフ 3	90%	91%	90%	91%	91%	90%	91%	90%	90%
Sens 3	66%	22%	72%	23%	27%	27%	12%	11%	12%
Spec 3									
カ ッ ト	6.85	8.25	7.03	6.85	8.25	7.03	6.85	8.25	7.03
オフ 4	87%	63%	92%	54%	61%	52%	37%	56%	33%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	9.50	11.6	9.84	9.50	11.6	9.84	9.50	11.6	9.84
オフ 5	80%	53%	84%	45%	46%	41%	31%	39%	29%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	15.2	19.7	16.0	15.2	19.7	16.0	15.2	19.7	16.0
オフ 6	64%	37%	69%	26%	37%	26%	21%	24%	19%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	0.66	0.57	1.0	1.5	2.2	2.0	1.00	1.00	1.00
	0.53	0.37	1.0	0.25	0.14	0.059	1.00	1.00	1.00
p 値	0.19	0.17	0.14	0.76	0.77	0.97	0.50	0.29	0.49
95% CI の OR Quart2	2.4	2.0	7.1	2.9	6.4	4.2	2.0	3.5	2.1
OR Quart	4.4	1.9	9.7	2.1	1.8	2.6	1.6	2.6	1.3

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
3	0.0011	0.18	0.0023	0.019	0.29	0.0081	0.16	0.068	0.40
p 値	1.8	0.74	2.2	1.1	0.60	1.3	0.84	0.93	0.68
95% CI の OR	11	4.7	42	3.9	5.4	5.2	3.0	7.4	2.6
Quart3									
OR Quart	31	4.8	81	5.0	5.9	5.7	1.9	3.6	1.5
4	2.2E-16	1.7E-4	7.6E-10	2.1E-8	2.5E-4	1.4E-7	0.040	0.011	0.25
p 値	13	2.1	20	2.9	2.3	3.0	1.0	1.3	0.76
95% CI の OR	69	11	330	8.8	15	11	3.5	9.8	2.9
Quart4									

10

【表 8 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン

20

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	49.1	167	49.1	96.5	49.1	78.1
平均値	66.8	246	66.8	156	66.8	125
標準偏差	63.6	242	63.6	214	63.6	146
p (t - 検定)		3.7E-181		1.3E-45		3.9E-16
最小値	2.00	14.0	2.00	9.20	2.00	14.1
最大値	769	1630	769	1820	769	845
n (試料)	4155	190	4155	144	4155	87
n (患者)	494	190	494	144	494	87

30

【表 8 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	54.1	249	54.1	165	54.1	123
平均値	76.1	349	76.1	255	76.1	201
標準偏差	77.6	300	77.6	234	77.6	200
p (t - 検定)		2.0E-133		2.9E-58		5.6E-25
最小値	2.00	42.1	2.00	9.20	2.00	14.9
最大値	973	1180	973	1020	973	950
n (試料)	5178	61	5178	55	5178	44
n (患者)	620	61	620	55	620	44

40

50



【表 8 4】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	50.3	156	50.3	86.3	50.3	66.7
平均値	74.2	234	74.2	141	74.2	103
標準偏差	90.4	229	90.4	205	90.4	111
p (t-検定)		3.8E-87		1.3E-14		0.0080
最小値	2.00	14.0	2.00	15.2	2.00	14.1
最大値	1150	1630	1150	1820	1150	744
n (試料)	4425	162	4425	125	4425	70
n (患者)	525	162	525	125	525	70

10

【表 8 5】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.85	0.88	0.83	0.72	0.81	0.70	0.67	0.78	0.62
SE	0.018	0.028	0.020	0.024	0.035	0.027	0.032	0.042	0.036
p	0	0	0	0	0	6.0E-14	2.6E-7	2.8E-11	6.2E-4
n コホート 1	4155	5178	4425	4155	5178	4425	4155	5178	4425
n コホート 2	190	61	162	144	55	125	87	44	70
カットオフ 1	100	142	101	62.2	114	60.2	53.9	94.2	51.4
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	70%	70%
Spec 1	82%	88%	80%	62%	82%	59%	55%	75%	51%

20

30

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
カ ッ ト	69.7	91.2	70.3	45.5	73.5	45.4	42.5	70.9	42.2
オフ 2	80%	80%	80%	81%	80%	80%	80%	82%	80%
Sens 2	67%	74%	66%	46%	65%	45%	42%	63%	41%
Spec 2									
カ ッ ト	55.6	62.3	52.1	34.9	52.8	33.6	28.4	37.5	28.4
オフ 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	91%	91%	90%
Sens 3	56%	57%	52%	34%	49%	32%	26%	33%	26%
Spec 3									
カ ッ ト	74.4	82.5	76.9	74.4	82.5	76.9	74.4	82.5	76.9
オフ 4	78%	85%	78%	61%	76%	58%	52%	75%	44%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	96.0	107	99.7	96.0	107	99.7	96.0	107	99.7
オフ 5	71%	75%	70%	50%	73%	44%	34%	55%	27%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	135	156	145	135	156	145	135	156	145
オフ 6	57%	69%	54%	35%	55%	27%	23%	41%	19%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	4.7	>3.0	4.4	3.3	0.50	4.1	2.0	1.00	1.9
2	0.015	<0.34	0.022	0.0055	0.42	0.0022	0.13	1.00	0.19
p 値	1.4	>0.31	1.2	1.4	0.091	1.7	0.81	0.20	0.74
95% CI の	16	na	15	7.8	2.7	10.0	5.0	5.0	4.7
OR									
Quart2									
OR Quart	11	>10	9.2	5.4	2.0	5.6	4.2	2.3	3.9
3	9.8E-5	<0.028	2.8E-4	4.4E-5	0.26	1.1E-4	6.6E-4	0.22	0.0013
p 値	3.2	>1.3	2.8	2.4	0.60	2.4	1.8	0.60	1.7
95% CI の	35	na	30	12	6.7	14	9.7	9.1	9.0
OR									
Quart3									
OR Quart	54	>50	44	12	11	11	5.4	11	3.3
4	8.8E-12	<1.1E-4	1.0E-10	5.5E-10	7.3E-6	2.8E-8	4.4E-5	1.0E-4	0.0055
p 値	17	>6.9	14	5.4	3.8	4.7	2.4	3.2	1.4
95% CI の	170	na	140	26	30	25	12	35	7.8
OR									
Quart4									

10

20

30

40

【表 8 6】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

sCr または U0	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.35	7.48	2.35	4.24	2.35	3.25
平均値	3.24	14.8	3.24	9.27	3.24	7.53
標準偏差	3.35	33.8	3.35	21.1	3.35	25.3
p (t-検定)		8.1E-86		5.8E-44		7.3E-16
最小値	0.120	0.840	0.120	0.481	0.120	0.516
最大値	51.2	374	51.2	189	51.2	236
n (試料)	4155	190	4155	144	4155	87
n (患者)	494	190	494	144	494	87

10

【表 8 7】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.60	12.3	2.60	8.26	2.60	5.40
平均値	3.74	27.2	3.74	16.7	3.74	8.58
標準偏差	4.54	57.8	4.54	30.0	4.54	13.2
p (t-検定)		1.3E-118		5.7E-67		9.5E-12
最小値	0.120	1.40	0.120	0.534	0.120	0.600
最大値	69.5	374	69.5	189	69.5	88.4
n (試料)	5178	61	5178	55	5178	44
n (患者)	620	61	620	55	620	44

20

30

【表 8 8】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.40	7.35	2.40	3.93	2.40	3.17
平均値	4.04	11.8	4.04	8.75	4.04	7.98
標準偏差	14.6	11.8	14.6	21.9	14.6	28.2
p (t-検定)		3.2E-11		4.8E-4		0.028
最小値	0.120	0.840	0.120	0.481	0.120	0.516
最大値	549	63.3	549	213	549	236
n (試料)	4425	162	4425	125	4425	70
n (患者)	525	162	525	125	525	70

40

【表 89】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.84	0.88	0.83	0.69	0.79	0.67	0.64	0.74	0.60
SE	0.018	0.029	0.020	0.025	0.036	0.027	0.032	0.043	0.036
p	0	0	0	3.6E-14	1.1E-15	2.9E-10	1.6E-5	2.6E-8	0.0042
n コホー ト 1	4155	5178	4425	4155	5178	4425	4155	5178	4425
n コホー ト 2	190	61	162	144	55	125	87	44	70
カ ッ ト オフ 1	4.62	6.62	4.58	2.63	4.72	2.54	2.49	3.37	2.34
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	70%	70%
Spec 1	81%	88%	79%	55%	78%	53%	53%	63%	49%
カ ッ ト オフ 2	3.29	5.39	3.28	1.87	3.22	1.87	1.68	2.57	1.63
Sens 2	80%	80%	80%	81%	80%	80%	80%	82%	80%
Spec 2	66%	82%	65%	39%	61%	38%	33%	50%	31%
カ ッ ト オフ 3	2.47	3.16	2.47	1.55	1.91	1.55	1.44	1.73	1.44
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	91%	91%	90%
Spec 3	52%	60%	51%	30%	35%	30%	26%	31%	26%
カ ッ ト オフ 4	3.56	3.92	3.64	3.56	3.92	3.64	3.56	3.92	3.64
Sens 4	78%	87%	77%	56%	76%	54%	41%	68%	36%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	4.53	5.07	4.71	4.53	5.07	4.71	4.53	5.07	4.71
Sens 5	71%	82%	69%	46%	62%	42%	37%	61%	29%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	6.31	7.11	6.73	6.31	7.11	6.73	6.31	7.11	6.73
Sens 6	56%	66%	56%	28%	55%	24%	21%	34%	16%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	5.1	4.0	7.6	2.6	1.0	2.6	2.6	1.2	2.2
p 値	0.011	0.21	0.0072	0.0081	1.0	0.0097	0.033	0.74	0.095
95% CI の OR Quart2	1.5	0.45	1.7	1.3	0.25	1.3	1.1	0.33	0.88
OR Quart 12	18	36	33	5.2	4.0	5.5	6.2	4.7	5.3
OR Quart 12	12	5.0	15	3.0	2.0	3.1	3.9	1.3	3.6

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
3	3.7E-5	0.14	1.9E-4	0.0020	0.26	0.0024	0.0013	0.74	0.0027
p 値	3.7	0.58	3.7	1.5	0.60	1.5	1.7	0.34	1.6
95% CI の OR Quart3	39	43	64	5.9	6.7	6.3	9.1	4.7	8.4
OR Quart4	52	53	64	7.0	10	6.2	5.1	7.6	3.3
4	1.5E-11	8.5E-5	6.1E-9	2.2E-9	1.2E-5	1.3E-7	8.6E-5	1.4E-4	0.0055
p 値	17	7.3	16	3.7	3.6	3.1	2.3	2.7	1.4
95% CI の OR Quart4	160	380	260	13	28	12	12	22	7.8

10

【表 9 0】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン (重量調節した尿排出量)

20

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	54.6	527	54.6	181	54.6	116
平均値	58700	1510000	58700	253000	58700	474000
標準偏差	666000	1.25E7	666000	2180000	666000	3610000
p (t - 検定)		1.5E-11		0.0041		1.0E-5
最小値	0.318	3.00	0.318	2.32	0.318	2.46
最大値	1.52E7	1.63E8	1.52E7	2.26E7	1.52E7	3.25E7
n (試料)	3574	187	3574	137	3574	85
n (患者)	490	187	490	137	490	85

30

【表 9 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	67.7	430	67.7	317	67.7	229
平均値	59500	2770000	59500	641000	59500	3080000
標準偏差	687000	1.59E7	687000	3450000	687000	1.55E7
p (t - 検定)		1.4E-26		5.1E-8		2.0E-32
最小値	0.318	3.73	0.318	12.7	0.318	4.75
最大値	1.52E7	1.18E8	1.52E7	2.26E7	1.52E7	9.50E7
n (試料)	4492	57	4492	54	4492	41
n (患者)	616	57	616	54	616	41

40

【表 9 2】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	56.8	638	56.8	177	56.8	108
平均値	66200	1740000	66200	101000	66200	576000
標準偏差	769000	1.35E7	769000	1090000	769000	3980000
p (t-検定)		1.3E-13		0.63		5.3E-6
最小値	0.318	3.00	0.318	2.32	0.318	2.46
最大値	2.26E7	1.63E8	2.26E7	1.19E7	2.26E7	3.25E7
n (試料)	3847	159	3847	119	3847	70
n (患者)	524	159	524	119	524	70

10

【表 9 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.90	0.81	0.91	0.74	0.79	0.72	0.65	0.73	0.61
SE	0.015	0.035	0.016	0.025	0.037	0.027	0.033	0.045	0.036
p	0	0	0	0	2.9E-15	6.7E-16	8.7E-6	2.5E-7	0.0019
n コホート 1	3574	4492	3847	3574	4492	3847	3574	4492	3847
n コホート 2	187	57	159	137	54	119	85	41	70
カットオフ 1	305	200	370	100	168	95.6	62.3	97.7	45.5
Sens 1	70%	70%	70%	70%	70%	71%	71%	71%	70%
Spec 1	91%	79%	92%	68%	74%	65%	54%	61%	44%

20

30

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
カ ッ ト	182	109	203	58.3	128	54.9	32.2	74.6	25.7
オフ 2	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	80%	80%
Sens 2	83%	63%	83%	52%	68%	49%	36%	53%	30%
Spec 2									
カ ッ ト	111	52.0	139	24.6	25.3	24.2	14.8	41.1	14.8
オフ 3	90%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	90%	90%
Sens 3	71%	43%	75%	30%	26%	29%	20%	37%	20%
Spec 3									
カ ッ ト	108	140	114	108	140	114	108	140	114
オフ 4	91%	74%	93%	69%	78%	65%	52%	56%	49%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	164	212	174	164	212	174	164	212	174
オフ 5	82%	67%	86%	55%	61%	50%	34%	51%	30%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	272	390	307	272	390	307	272	390	307
オフ 6	72%	56%	73%	31%	46%	24%	25%	41%	21%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	2.5	3.0	2.0	2.4	0.50	1.8	1.4	1.0	1.6
2	0.27	0.18	0.57	0.039	0.42	0.17	0.41	1.0	0.30
p 値	0.49	0.61	0.18	1.0	0.091	0.79	0.62	0.20	0.67
95% CI の	13	15	22	5.5	2.7	4.1	3.2	5.0	3.6
OR									
Quart2									
OR Quart	11	4.5	15	3.2	3.3	2.8	2.4	4.4	2.1
3	0.0011	0.054	0.0085	0.0047	0.038	0.0080	0.019	0.022	0.063
p 値	2.6	0.98	2.0	1.4	1.1	1.3	1.2	1.2	0.96
95% CI の	48	21	120	7.1	10	6.1	5.1	15	4.7
OR									
Quart3									
OR Quart	95	21	160	12	9.0	8.2	3.8	7.5	3.2
4	1.8E-10	3.0E-5	3.9E-7	5.1E-11	3.4E-5	4.3E-9	2.0E-4	0.0011	0.0028
p 値	23	5.0	23	5.6	3.2	4.0	1.9	2.2	1.5
95% CI の	380	86	1200	24	25	16	7.7	25	6.8
OR									
Quart4									

10

20

30

40

【表 9 4】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.57	24.5	2.57	7.60	2.57	4.97
平均値	3180	85900	3180	48200	3180	24200
標準偏差	39700	610000	39700	479000	39700	192000
p (t-検定)		6.8E-15		2.2E-7		9.0E-5
最小値	0.0191	0.149	0.0191	0.124	0.0191	0.0903
最大値	1340000	6330000	1340000	5510000	1340000	1740000
n (試料)	3574	187	3574	137	3574	85
n (患者)	490	187	490	137	490	85

10

【表 9 5】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.21	18.8	3.21	14.8	3.21	9.46
平均値	3150	286000	3150	122000	3150	247000
標準偏差	39200	1490000	39200	762000	39200	1390000
p (t-検定)		4.5E-35		1.7E-21		1.3E-29
最小値	0.0191	0.149	0.0191	0.418	0.0191	0.221
最大値	1340000	9440000	1340000	5510000	1340000	8840000
n (試料)	4492	57	4492	54	4492	41
n (患者)	616	57	616	54	616	41

20

30

【表 9 6】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.66	29.7	2.66	7.01	2.66	5.01
平均値	3450	101000	3450	46300	3450	29300
標準偏差	42800	660000	42800	505000	42800	211000
p (t-検定)		3.4E-18		2.0E-6		2.5E-5
最小値	0.0191	0.180	0.0191	0.124	0.0191	0.0903
最大値	1340000	6330000	1340000	5510000	1340000	1740000
n (試料)	3847	159	3847	119	3847	70
n (患者)	524	159	524	119	524	70

40



【表 97】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.90	0.81	0.91	0.71	0.78	0.70	0.63	0.71	0.61
SE	0.015	0.035	0.016	0.025	0.038	0.027	0.033	0.046	0.036
p	0	0	0	0	1.3E-13	3.0E-13	7.8E-5	6.4E-6	0.0035
n コホー ト 1	3574	4492	3847	3574	4492	3847	3574	4492	3847
n コホー ト 2	187	57	159	137	54	119	85	41	70
カ ッ ト オフ 1	13.4	8.23	15.4	4.28	7.88	4.13	2.80	4.11	1.97
Sens 1	70%	70%	70%	70%	70%	71%	71%	71%	70%
Spec 1	90%	76%	90%	65%	75%	63%	52%	57%	41%
カ ッ ト オフ 2	8.84	4.92	9.79	2.39	4.28	2.39	1.45	3.03	1.21
Sens 2	80%	81%	81%	80%	81%	81%	80%	80%	80%
Spec 2	84%	62%	84%	48%	58%	47%	34%	48%	29%
カ ッ ト オフ 3	5.36	3.10	6.44	1.08	1.84	1.14	0.721	1.88	0.721
Sens 3	90%	91%	91%	91%	91%	91%	91%	90%	90%
Spec 3	71%	49%	74%	27%	35%	28%	19%	36%	19%
カ ッ ト オフ 4	5.15	6.69	5.47	5.15	6.69	5.47	5.15	6.69	5.47
Sens 4	91%	74%	94%	65%	74%	61%	48%	56%	44%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	7.55	9.91	8.10	7.55	9.91	8.10	7.55	9.91	8.10
Sens 5	83%	68%	87%	50%	57%	46%	39%	46%	34%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	13.4	17.9	15.0	13.4	17.9	15.0	13.4	17.9	15.0
Sens 6	70%	51%	70%	31%	46%	29%	22%	34%	17%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.5	2.0	2.0	1.7	0.60	2.1	1.5	1.3	1.3
p 値	0.66	0.42	0.57	0.16	0.48	0.063	0.32	0.74	0.53
95% CI の OR Quart2	0.25	0.37	0.18	0.82	0.14	0.96	0.67	0.34	0.57
OR Quart	9.0	11	22	3.5	2.5	4.7	3.4	4.7	3.0
OR Quart	12	5.5	14	2.4	1.8	3.3	2.4	2.3	1.9

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
3	8.5E-4	0.026	0.010	0.013	0.29	0.0019	0.019	0.18	0.098
	p 値	2.8	1.2	1.2	0.60	1.5	1.2	0.69	0.89
	95% CI の	50	25	110	4.7	5.4	7.0	5.1	7.4
	OR Quart3								
4	95	21	170	6.9	7.6	7.3	3.7	5.8	2.8
	p 値	1.7E-10	3.0E-5	3.7E-7	7.7E-10	2.2E-5	3.4E-8	2.8E-4	0.0012
	95% CI の	24	5.0	23	3.7	3.0	3.6	1.8	2.0
	OR Quart4	390	86	1200	13	19	15	7.5	17

10

【表 9 8】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2

20

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.235	1.06	0.235	0.471	0.235	0.331
平均値	0.447	2.47	0.447	1.53	0.447	1.07
標準偏差	0.662	6.91	0.662	4.49	0.662	2.76
p (t - 検定)		1.6E-67		9.0E-35		2.2E-14
最小値	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240
最大値	13.2	83.9	13.2	39.1	13.2	23.3
n (試料)	4360	193	4360	146	4360	89
n (患者)	495	193	495	146	495	89

30

【表 9 9】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.258	1.14	0.258	0.894	0.258	0.740
平均値	0.521	3.77	0.521	3.14	0.521	1.34
標準偏差	0.864	11.4	0.864	6.98	0.864	1.92
p (t - 検定)		1.2E-64		1.7E-67		6.2E-10
最小値	0.0240	0.0270	0.0240	0.0331	0.0240	0.0357
最大値	16.4	83.9	16.4	39.1	16.4	8.59
n (試料)	5431	61	5431	56	5431	44
n (患者)	621	61	621	56	621	44

40

【表 1 0 0】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.239	1.06	0.239	0.446	0.239	0.304
平均値	0.526	2.54	0.526	1.47	0.526	0.978
標準偏差	1.63	8.41	1.63	6.42	1.63	2.91
p (t-検定)		1.3E-29		4.8E-8		0.021
最小値	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240	0.0240
最大値	80.6	103	80.6	70.5	80.6	23.3
n (試料)	4633	165	4633	127	4633	72
n (患者)	526	165	526	127	526	72

10

【表 1 0 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.80	0.74	0.79	0.65	0.71	0.64	0.59	0.67	0.55
SE	0.019	0.037	0.021	0.025	0.039	0.027	0.032	0.045	0.035
p	0	3.3E-11	0	6.6E-9	1.1E-7	5.0E-7	0.0060	1.8E-4	0.20
n コホート 1	4360	5431	4633	4360	5431	4633	4360	5431	4633
n コホート 2	193	61	165	146	56	127	89	44	72
カットオフ 1	0.528	0.450	0.546	0.199	0.382	0.214	0.159	0.303	0.155
Sens 1	70%	70%	70%	71%	71%	70%	71%	70%	71%
Spec 1	74%	67%	74%	45%	62%	47%	39%	55%	38%

20

30

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
カットオフ 2	0.342	0.174	0.342	0.160	0.126	0.169	0.127	0.160	0.105
Sens 2	80%	80%	80%	80%	80%	80%	81%	82%	81%
Spec 2	61%	38%	61%	39%	31%	40%	33%	36%	29%
カットオフ 3	0.179	0.101	0.188	0.0769	0.0769	0.0954	0.0392	0.0549	0.0392
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	91%	91%	91%	90%
Spec 3	42%	26%	43%	22%	20%	27%	11%	15%	11%
カットオフ 4	0.448	0.504	0.468	0.448	0.504	0.468	0.448	0.504	0.468
Sens 4	74%	67%	73%	52%	62%	48%	44%	55%	35%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カットオフ 5	0.647	0.716	0.686	0.647	0.716	0.686	0.647	0.716	0.686
Sens 5	63%	61%	61%	37%	55%	31%	30%	50%	19%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カットオフ 6	1.09	1.22	1.17	1.09	1.22	1.17	1.09	1.22	1.17
Sens 6	50%	48%	48%	23%	43%	21%	19%	30%	15%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart2	3.0	1.3	4.3	2.3	1.1	2.8	1.3	1.2	1.3
p 値	0.0067	0.59	0.0037	0.0064	0.80	0.0024	0.50	0.78	0.48
95% CI の OR	1.4	0.46	1.6	1.3	0.41	1.4	0.65	0.39	0.64
Quart2	6.8	3.9	11	4.1	3.2	5.4	2.4	3.5	2.6
OR Quart3	3.6	1.5	5.7	1.8	1.3	2.5	1.4	1.2	1.5
p 値	0.0016	0.44	3.5E-4	0.071	0.62	0.0095	0.33	0.78	0.24
95% CI の OR	1.6	0.53	2.2	0.95	0.48	1.2	0.72	0.39	0.76
Quart3	7.9	4.2	15	3.3	3.5	4.8	2.6	3.5	3.0
OR Quart4	19	6.5	24	4.3	4.7	4.6	2.0	4.1	1.4
p 値	1.3E-15	2.2E-5	3.6E-12	2.1E-7	2.4E-4	2.4E-6	0.030	0.0023	0.38
95% CI の OR	9.1	2.7	9.9	2.5	2.0	2.4	1.1	1.7	0.68
Quart4	38	15	60	7.5	11	8.6	3.6	9.9	2.7

10

20

30

40

【表 1 0 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.165	1.19	0.165	0.409	0.165	0.303
平均値	0.366	3.80	0.366	2.00	0.366	1.40
標準偏差	0.694	12.6	0.694	6.72	0.694	4.99
p (t - 検定)		6.0E-63		2.7E-42		5.1E-22
最小値	0.00240	0.0168	0.00240	0.0152	0.00240	0.0169
最大値	15.7	156	15.7	64.1	15.7	43.1
n (試料)	4155	190	4155	144	4155	87
n (患者)	494	190	494	144	494	87

10

【表 1 0 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.193	1.93	0.193	0.980	0.193	0.634
平均値	0.475	7.40	0.475	4.19	0.475	1.96
標準偏差	1.10	21.6	1.10	9.87	1.10	4.23
p (t - 検定)		3.0E-94		7.3E-74		3.8E-17
最小値	0.00240	0.0747	0.00240	0.0152	0.00240	0.0178
最大値	31.2	156	31.2	64.1	31.2	25.5
n (試料)	5178	61	5178	55	5178	44
n (患者)	620	61	620	55	620	44

20

30

【表 1 0 4】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.171	1.18	0.171	0.387	0.171	0.275
平均値	0.552	2.85	0.552	2.16	0.552	1.32
標準偏差	3.66	4.83	3.66	11.7	3.66	5.36
p (t - 検定)		1.2E-14		1.6E-5		0.086
最小値	0.00240	0.0168	0.00240	0.0208	0.00240	0.0169
最大値	197	38.0	197	128	197	43.1
n (試料)	4425	162	4425	125	4425	70
n (患者)	525	162	525	125	525	70

40

【表 105】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.84	0.84	0.83	0.69	0.77	0.67	0.63	0.73	0.59
SE	0.018	0.032	0.020	0.025	0.037	0.027	0.032	0.044	0.036
p	0	0	0	5.4E-14	2.9E-13	3.0E-10	4.1E-5	1.4E-7	0.011
n コホー ト 1	4155	5178	4425	4155	5178	4425	4155	5178	4425
n コホー ト 2	190	61	162	144	55	125	87	44	70
カ ッ ト オフ 1	0.486	0.460	0.544	0.187	0.466	0.187	0.145	0.320	0.134
Sens 1	70%	70%	70%	70%	71%	70%	70%	70%	70%
Spec 1	80%	75%	81%	53%	75%	53%	46%	65%	44%
カ ッ ト オフ 2	0.307	0.289	0.336	0.119	0.229	0.119	0.114	0.153	0.110
Sens 2	80%	80%	80%	81%	80%	80%	80%	82%	80%
Spec 2	68%	62%	69%	41%	55%	40%	39%	43%	38%
カ ッ ト オフ 3	0.170	0.243	0.170	0.0773	0.0984	0.0773	0.0404	0.105	0.0400
Sens 3	90%	90%	90%	90%	91%	90%	91%	91%	90%
Spec 3	51%	57%	50%	30%	31%	29%	17%	33%	17%
カ ッ ト オフ 4	0.332	0.386	0.348	0.332	0.386	0.348	0.332	0.386	0.348
Sens 4	78%	72%	80%	56%	73%	54%	44%	66%	37%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	0.487	0.580	0.518	0.487	0.580	0.518	0.487	0.580	0.518
Sens 5	69%	69%	70%	44%	64%	38%	33%	52%	29%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	0.831	0.998	0.934	0.831	0.998	0.934	0.831	0.998	0.934
Sens 6	59%	62%	57%	28%	49%	23%	21%	39%	16%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	5.7	>6.0	4.7	2.5	1.8	2.7	1.7	2.3	1.7
p 値	0.0054	<0.097	0.015	0.011	0.37	0.012	0.15	0.22	0.18
95% CI の OR Quart2	1.7	>0.72	1.3	1.2	0.51	1.2	0.82	0.60	0.78
	20	na	16	5.0	6.0	5.8	3.7	9.1	3.7

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
OR Quart3	11	>13	8.5	3.3	1.5	4.2	2.0	2.7	2.0
p 値	6.0E-5	<0.013	4.8E-4	7.1E-4	0.53	1.2E-4	0.058	0.15	0.072
95% CI の OR Quart3	3.5	>1.7	2.6	1.6	0.42	2.0	0.98	0.71	0.94
	37	na	28	6.4	5.3	8.8	4.2	10	4.3
OR Quart4	52	>43	45	6.8	9.7	6.4	3.3	8.8	2.3
p 値	1.5E-11	<2.0E-4	9.4E-11	4.2E-9	1.6E-5	3.2E-7	7.1E-4	3.7E-4	0.027
95% CI の OR Quart4	17	>6.0	14	3.6	3.5	3.1	1.6	2.7	1.1
	160	na	140	13	27	13	6.4	29	4.9

10

【表 106】

20

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 / (重力調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.256	3.58	0.256	0.795	0.256	0.425
平均値	423	75600	423	4110	423	4420
標準偏差	6850	780000	6850	34800	6850	36200
p (t - 検定)		4.9E-9		6.2E-6		2.3E-5
最小値	0.00112	0.00216	0.00112	0.00726	0.00112	0.00439
最大値	247000	1.03E7	247000	344000	247000	335000
n (試料)	3691	191	3691	139	3691	87
n (患者)	491	191	491	139	491	87

30

【表 107】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.324	1.94	0.324	1.61	0.324	0.883
平均値	395	191000	395	10600	395	33500
標準偏差	6320	1360000	6320	55600	6320	151000
p (t-検定)		8.6E-22		8.2E-18		2.3E-42
最小値	0.00112	0.00216	0.00112	0.0352	0.00112	0.00610
最大値	247000	1.03E7	247000	344000	247000	772000
n (試料)	4641	57	4641	54	4641	41
n (患者)	617	57	617	54	617	41

10

【表 108】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.266	4.40	0.266	0.649	0.266	0.375
平均値	492	88600	492	1890	492	5340
標準偏差	8570	844000	8570	20700	8570	39800
p (t-検定)		4.9E-11		0.099		4.7E-5
最小値	0.00112	0.00514	0.00112	0.00726	0.00112	0.00439
最大値	344000	1.03E7	344000	228000	344000	335000
n (試料)	3970	163	3970	121	3970	72
n (患者)	525	163	525	121	525	72

20

30

【表 109】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.86	0.74	0.88	0.68	0.71	0.67	0.59	0.67	0.56
SE	0.017	0.038	0.018	0.025	0.040	0.027	0.032	0.047	0.035
p	0	6.4E-10	0	4.0E-12	7.3E-8	8.7E-10	0.0055	2.2E-4	0.12
n コホート 1	3691	4641	3970	3691	4641	3970	3691	4641	3970
n コホート 2	191	57	163	139	54	121	87	41	72
カットオフ 1	1.40	0.784	1.78	0.319	0.423	0.319	0.176	0.367	0.149
Sens 1	70%	70%	71%	71%	70%	70%	70%	71%	71%
Spec 1	85%	69%	87%	55%	56%	54%	42%	53%	38%

40



	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
カ ッ ト	0.869	0.222	0.983	0.156	0.193	0.185	0.0830	0.179	0.0632
オフ 2	80%	81%	80%	81%	81%	80%	80%	80%	81%
Sens 2	77%	42%	78%	39%	40%	43%	28%	38%	24%
Spec 2									
カ ッ ト	0.427	0.0632	0.488	0.0707	0.0797	0.0959	0.0220	0.0314	0.0220
オフ 3	90%	91%	90%	91%	91%	90%	91%	90%	90%
Sens 3	62%	21%	63%	26%	24%	30%	12%	14%	12%
Spec 3									
カ ッ ト	0.628	0.800	0.669	0.628	0.800	0.669	0.628	0.800	0.669
オフ 4	85%	68%	88%	55%	63%	50%	44%	59%	38%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	1.04	1.36	1.14	1.04	1.36	1.14	1.04	1.36	1.14
オフ 5	77%	56%	79%	45%	54%	40%	32%	44%	28%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	2.07	2.81	2.24	2.07	2.81	2.24	2.07	2.81	2.24
オフ 6	59%	39%	62%	27%	44%	26%	21%	32%	17%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	1.4	1.00	2.0	1.7	1.5	1.9	1.1	1.2	1.1
2	0.57	1.00	0.42	0.14	0.44	0.080	0.73	0.76	0.86
p 値	0.44	0.32	0.37	0.85	0.53	0.92	0.57	0.37	0.52
95% CI の	4.4	3.1	11	3.2	4.2	4.0	2.2	3.9	2.2
OR									
Quart2									
OR Quart	6.2	1.0	13	2.5	1.5	3.1	1.4	2.2	1.3
3	1.8E-4	1.0	4.3E-4	0.0046	0.44	0.0014	0.33	0.14	0.40
p 値	2.4	0.32	3.2	1.3	0.53	1.5	0.72	0.77	0.68
95% CI の	16	3.1	56	4.7	4.2	6.1	2.7	6.4	2.6
OR									
Quart3									
OR Quart	35	6.7	75	5.1	5.1	5.3	2.0	3.8	1.4
4	7.5E-15	1.6E-5	1.5E-9	3.5E-8	2.9E-4	5.1E-7	0.030	0.0076	0.32
p 値	14	2.8	18	2.9	2.1	2.8	1.1	1.4	0.72
95% CI の	86	16	300	9.2	12	10	3.6	10	2.7
OR									
Quart4									

10

20

30

40

【表 1 1 0】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.181	3.46	0.181	0.695	0.181	0.408
平均値	311	45200	311	4960	311	5530
標準偏差	4710	360000	4710	41300	4710	47300
p (t - 検定)		1.1E-13		6.0E-9		2.8E-8
最小値	0.000381	0.00360	0.000381	0.00574	0.000381	0.00295
最大値	153000	3800000	153000	387000	153000	435000
n (試料)	3574	187	3574	137	3574	85
n (患者)	490	187	490	137	490	85

10

【表 1 1 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.240	3.00	0.240	2.12	0.240	1.32
平均値	303	114000	303	12600	303	74000
標準偏差	4470	607000	4470	65400	4470	403000
p (t - 検定)		8.7E-36		1.1E-26		2.7E-34
最小値	0.000381	0.00447	0.000381	0.0265	0.000381	0.00657
最大値	153000	3800000	153000	387000	153000	2550000
n (試料)	4492	57	4492	54	4492	41
n (患者)	616	57	616	54	616	41

20

30

【表 1 1 2】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.191	5.49	0.191	0.673	0.191	0.398
平均値	378	53100	378	3260	378	6710
標準偏差	6560	390000	6560	35500	6560	52100
p (t - 検定)		7.2E-17		5.1E-4		3.3E-8
最小値	0.000381	0.00360	0.000381	0.00574	0.000381	0.00295
最大値	292000	3800000	292000	387000	292000	435000
n (試料)	3847	159	3847	119	3847	70
n (患者)	524	159	524	119	524	70

40

【表 1 1 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.89	0.80	0.90	0.71	0.77	0.69	0.62	0.71	0.59
SE	0.016	0.035	0.017	0.025	0.038	0.027	0.033	0.046	0.036
p	0	0	0	4.4E-16	1.3E-12	3.5E-12	1.5E-4	4.6E-6	0.010
n コホー ト 1	3574	4492	3847	3574	4492	3847	3574	4492	3847
n コホー ト 2	187	57	159	137	54	119	85	41	70
カ ッ ト オフ 1	1.43 70%	0.962 70%	1.61 70%	0.274 70%	0.635 70%	0.237 71%	0.138 71%	0.360 71%	0.103 70%
Sens 1 Spec 1	89%	78%	88%	59%	70%	55%	43%	58%	37%
カ ッ ト オフ 2	0.956 80%	0.501 81%	1.16 81%	0.156 80%	0.326 81%	0.167 81%	0.0763 80%	0.229 80%	0.0744 80%
Sens 2 Spec 2	83%	65%	84%	47%	56%	47%	33%	49%	32%
カ ッ ト オフ 3	0.492 90%	0.158 91%	0.548 91%	0.0537 91%	0.0537 91%	0.0719 91%	0.0321 91%	0.0926 90%	0.0321 90%
Sens 3 Spec 3	71%	41%	72%	28%	24%	31%	20%	32%	20%
カ ッ ト オフ 4	0.468 91%	0.632 75%	0.492 93%	0.468 62%	0.632 72%	0.492 58%	0.468 46%	0.632 56%	0.492 43%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	0.812 82%	1.10 67%	0.888 85%	0.812 48%	1.10 61%	0.888 44%	0.812 35%	1.10 56%	0.888 30%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	1.62 66%	2.57 54%	1.88 67%	1.62 29%	2.57 48%	1.88 24%	1.62 24%	2.57 37%	1.88 20%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	3.0	3.5	3.0	1.8	0.50	1.8	1.8	1.3	2.1
p 値	0.18	0.12	0.34	0.11	0.33	0.13	0.13	0.74	0.063
95% CI の OR Quart2	0.61	0.73	0.31	0.87	0.12	0.83	0.83	0.34	0.96
	15	17	29	3.8	2.0	3.9	4.0	4.7	4.7

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
OR Quart3	11	3.5	17	3.0	1.7	3.3	2.3	2.3	1.8
p 値	0.0011	0.12	0.0057	0.0020	0.32	0.0012	0.027	0.18	0.16
95% CI の OR Quart3	2.6	0.73	2.3	1.5	0.61	1.6	1.1	0.69	0.79
	48	17	130	5.9	4.6	6.7	4.9	7.4	4.1
OR Quart4	94	21	160	7.2	6.0	6.2	3.5	5.8	2.9
p 値	1.9E-10	2.5E-5	4.4E-7	1.4E-9	5.6E-5	1.2E-7	5.7E-4	0.0012	0.0057
95% CI の OR Quart4	23	5.1	22	3.8	2.5	3.2	1.7	2.0	1.4
	380	88	1100	14	14	12	7.1	17	6.3

10

【表 1 1 4】

20

血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.700	1.20	0.700	0.980	0.700	0.900
平均値	0.797	1.34	0.797	1.15	0.797	1.04
標準偏差	0.404	0.785	0.404	0.736	0.404	0.624
p (t-検定)		9.9E-68		1.7E-23		1.4E-8
最小値	0.100	0.240	0.100	0.270	0.100	0.280
最大値	3.42	4.30	3.42	5.30	3.42	4.14
n (試料)	4509	205	4509	150	4509	92
n (患者)	495	205	495	150	495	92

30

【表 1 1 5】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.730	1.94	0.730	1.48	0.730	1.18
平均値	0.842	2.04	0.842	1.56	0.842	1.30
標準偏差	0.459	1.05	0.459	0.867	0.459	0.790
p (t-検定)		3.7E-92		2.6E-31		5.0E-11
最小値	0.100	0.240	0.100	0.370	0.100	0.400
最大値	5.50	4.61	5.50	4.21	5.50	4.14
n (試料)	5641	67	5641	58	5641	44
n (患者)	621	67	621	58	621	44

10

【表 1 1 6】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.710	1.12	0.710	0.910	0.710	0.900
平均値	0.826	1.29	0.826	1.10	0.826	1.04
標準偏差	0.463	0.790	0.463	0.693	0.463	0.623
p (t-検定)		2.2E-35		5.3E-11		5.7E-5
最小値	0.100	0.260	0.100	0.270	0.100	0.280
最大値	7.24	5.08	7.24	5.30	7.24	4.14
n (試料)	4802	175	4802	130	4802	76
n (患者)	526	175	526	130	526	76

20

30

【表 1 1 7】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.73	0.87	0.70	0.67	0.78	0.64	0.64	0.73	0.62
SE	0.020	0.028	0.022	0.025	0.036	0.027	0.031	0.043	0.035
p	0	0	0	1.2E-11	1.1E-14	5.5E-8	8.7E-6	8.8E-8	5.2E-4
n コホート 1	4509	5641	4802	4509	5641	4802	4509	5641	4802
n コホート 2	205	67	175	150	58	130	92	44	76
カットオフ 1	0.770	1.39	0.690	0.720	0.980	0.690	0.690	0.890	0.690
Sens 1	70%	70%	76%	70%	71%	75%	72%	73%	71%
Spec 1	57%	90%	44%	53%	72%	44%	45%	64%	44%

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
カ ッ ト	0.660	1.09	0.640	0.590	0.820	0.590	0.590	0.760	0.590
オフ 2	80%	81%	81%	81%	81%	82%	83%	82%	82%
Sens 2	43%	79%	40%	32%	61%	31%	32%	53%	31%
Spec 2									
カ ッ ト	0.540	0.790	0.530	0.490	0.490	0.490	0.490	0.660	0.490
オフ 3	90%	91%	91%	93%	93%	93%	91%	91%	92%
Sens 3	28%	55%	26%	20%	17%	19%	20%	40%	19%
Spec 3									
カ ッ ト	0.900	0.930	0.900	0.900	0.930	0.900	0.900	0.930	0.900
オフ 4	64%	82%	62%	53%	72%	51%	49%	66%	47%
Sens 4	73%	70%	71%	73%	70%	71%	73%	70%	71%
Spec 4									
カ ッ ト	1.02	1.10	1.08	1.02	1.10	1.08	1.02	1.10	1.08
オフ 5	59%	78%	55%	42%	62%	37%	40%	57%	36%
Sens 5	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	1.30	1.39	1.35	1.30	1.39	1.35	1.30	1.39	1.35
オフ 6	41%	70%	35%	29%	55%	25%	23%	34%	25%
Sens 6	91%	90%	90%	91%	90%	90%	91%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	2.6	1.5	2.4	1.5	0.33	1.2	1.6	0.75	1.7
2	0.0012	0.66	0.0046	0.18	0.18	0.64	0.21	0.71	0.18
p 値	1.5	0.25	1.3	0.83	0.067	0.63	0.77	0.17	0.78
95% CI の	4.7	9.0	4.3	2.8	1.6	2.2	3.3	3.4	3.7
OR									
Quart2									
OR Quart	1.6	4.0	1.5	1.7	2.2	1.6	1.6	2.8	1.6
3	0.16	0.079	0.21	0.084	0.12	0.12	0.21	0.082	0.24
p 値	0.84	0.85	0.80	0.93	0.82	0.89	0.77	0.88	0.73
95% CI の	3.0	19	2.9	3.0	5.7	2.8	3.3	8.7	3.6
OR									
Quart3									
OR Quart	8.5	28	6.6	4.4	6.3	3.2	3.6	6.6	3.4
4	2.2E-15	3.8E-6	5.4E-12	2.8E-8	3.1E-5	1.2E-5	1.1E-4	4.6E-4	8.5E-4
p 値	5.0	6.8	3.8	2.6	2.7	1.9	1.9	2.3	1.6
95% CI の	14	120	11	7.4	15	5.4	6.9	19	6.9
OR									
Quart4									

10

20

30

40

【表 1 1 8】

血清クレアチニン／（重量調節した尿排出量）

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.761	3.55	0.761	1.70	0.761	1.29
平均値	754	5140	754	1850	754	2300
標準偏差	8280	29500	8280	16100	8280	15800
p (t-検定)		1.8E-8		0.15		0.095
最小値	0.0159	0.124	0.0159	0.0498	0.0159	0.0753
最大値	180000	280000	180000	170000	180000	130000
n (試料)	3584	189	3584	138	3584	87
n (患者)	490	189	490	138	490	87

10

【表 1 1 9】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.914	3.45	0.914	2.79	0.914	2.05
平均値	758	11600	758	4640	758	10300
標準偏差	8490	61600	8490	25400	8490	53400
p (t-検定)		6.2E-14		0.0013		1.0E-9
最小値	0.0159	0.124	0.0159	0.200	0.0159	0.184
最大値	180000	421000	180000	170000	180000	330000
n (試料)	4512	58	4512	55	4512	40
n (患者)	616	58	616	55	616	40

20

30

【表 1 2 0】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.784	4.30	0.784	1.60	0.784	1.19
平均値	819	5610	819	1430	819	2780
標準偏差	9040	29400	9040	15600	9040	17300
p (t-検定)		2.4E-8		0.48		0.075
最小値	0.0159	0.150	0.0159	0.0498	0.0159	0.0753
最大値	230000	280000	230000	170000	230000	130000
n (試料)	3863	160	3863	119	3863	72
n (患者)	524	160	524	119	524	72

40

【表 1 2 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.88	0.79	0.90	0.73	0.78	0.71	0.64	0.72	0.62
SE	0.016	0.035	0.017	0.025	0.037	0.027	0.032	0.046	0.036
p	0	0	0	0	8.1E-14	6.2E-15	2.0E-5	2.6E-6	0.0011
n コホー ト 1	3584	4512	3863	3584	4512	3863	3584	4512	3863
n コホー ト 2	189	58	160	138	55	119	87	40	72
カ ッ ト オフ 1	2.34	1.82	2.61	1.21	1.69	1.16	0.839	1.39	0.640
Sens 1	70%	71%	70%	70%	71%	71%	70%	70%	71%
Spec 1	88%	75%	90%	69%	73%	66%	54%	66%	42%
カ ッ ト オフ 2	1.70	1.24	1.92	0.824	1.32	0.750	0.530	1.05	0.469
Sens 2	80%	81%	80%	80%	80%	81%	80%	80%	81%
Spec 2	80%	62%	82%	53%	64%	49%	36%	55%	31%
カ ッ ト オフ 3	1.17	0.813	1.33	0.460	0.731	0.460	0.331	0.549	0.332
Sens 3	90%	91%	90%	91%	91%	91%	91%	90%	90%
Spec 3	67%	46%	70%	31%	42%	30%	21%	32%	21%
カ ッ ト オフ 4	1.27	1.54	1.32	1.27	1.54	1.32	1.27	1.54	1.32
Sens 4	88%	74%	91%	69%	71%	66%	52%	65%	46%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	1.71	2.11	1.78	1.71	2.11	1.78	1.71	2.11	1.78
Sens 5	80%	60%	84%	49%	56%	48%	38%	50%	33%
Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	2.59	3.38	2.68	2.59	3.38	2.68	2.59	3.38	2.68
Sens 6	64%	52%	69%	28%	42%	25%	18%	35%	18%
Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.3	1.7	2.0	2.4	6.0	2.6	1.00	1.0	1.1
p 値	0.71	0.48	0.57	0.039	0.097	0.033	1.00	1.0	0.84
95% CI の OR Quart2	0.30	0.40	0.18	1.0	0.72	1.1	0.46	0.25	0.48
OR Quart	6.0	7.0	22	5.5	50	6.2	2.2	4.0	2.5
OR Quart	9.9	3.4	21	3.8	12	4.1	1.9	2.5	1.9

10

20

30

40



	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr また は U0	sCr のみ	U0 のみ
3	1.6E-4	0.067	0.0028	7.8E-4	0.017	9.2E-4	0.073	0.12	0.080
p 値	3.0	0.92	2.9	1.8	1.6	1.8	0.94	0.79	0.92
95% CI の	33	12	160	8.4	93	9.4	3.7	8.0	4.0
OR									
Quart3									
OR Quart	61	14	160	11	37	10	2.9	5.6	2.6
4	2.3E-12	1.2E-5	4.9E-7	1.4E-10	3.7E-4	8.5E-9	0.0010	0.0016	0.0080
p 値	19	4.2	22	5.3	5.1	4.6	1.5	1.9	1.3
95% CI の	190	45	1100	23	270	22	5.5	16	5.2
OR									
Quart4									

10

## 【 0 1 1 1 】

表 3 : コホート 1 ( R I F L E ステージ 0 を超えて進行しなかった患者 ) から収集した試料における最大マーカーレベルならびに、コホート 2 において、登録の間、およびステージ F に達する 0 時間、24 時間、および 48 時間前の時点で対象から収集した試料における最大値の比較

20

## 【 表 1 2 2 】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7

sCr または U0	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	128	248	128	205	128	168
平均値	146	272	146	257	146	207
標準偏差	78.5	149	78.5	145	78.5	111
p ( t - 検 定 )		1.3E-17		1.1E-13		6.3E-5
最小値	32.1	70.2	32.1	70.2	32.1	23.7
最大値	600	600	600	600	600	498
n ( 試料 )	275	53	275	48	275	33
n ( 患者 )	275	53	275	48	275	33

30

【表 1 2 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	146	220	146	202	146	194
平均値	162	255	162	244	162	216
標準偏差	82.1	141	82.1	127	82.1	110
p (t-検定)		3.2E-9		3.8E-7		0.0018
最小値	32.1	70.2	32.1	70.2	32.1	70.2
最大値	600	600	600	600	600	498
n (試料)	518	34	518	31	518	25
n (患者)	518	34	518	31	518	25

10

【表 1 2 4】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	130	272	130	215	130	168
平均値	149	296	149	273	149	218
標準偏差	82.6	160	82.6	163	82.6	134
p (t-検定)		5.0E-16		1.5E-11		0.0014
最小値	32.1	70.2	32.1	70.2	32.1	23.7
最大値	600	600	600	595	600	498
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

20

30

【表 1 2 5】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.78	0.71	0.79	0.77	0.71	0.74	0.68	0.65	0.66
SE	0.039	0.051	0.049	0.042	0.053	0.054	0.053	0.061	0.074
p	2.9E-13	3.7E-5	2.4E-9	1.8E-10	6.4E-5	1.0E-5	5.5E-4	0.014	0.028
n コホー ト 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
n コホー ト 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト オフ 1	165 72%	162 71%	201 71%	167 71%	167 71%	142 72%	134 73%	151 72%	134 71%
Sens 1 Spec 1	71%	58%	80%	72%	61%	56%	53%	53%	52%
カ ッ ト オフ 2	130 81%	129 82%	134 81%	134 81%	151 81%	120 83%	118 82%	124 80%	118 82%

10

20

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
Sens 2	51%	41%	52%	53%	53%	44%	45%	38%	44%
Spec 2									
カ ッ ト	118	114	118	118	118	97.1	94.1	94.1	68.2
オ フ 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Sens 3	45%	32%	44%	45%	36%	26%	25%	19%	11%
Spec 3									
カ ッ ト	165	193	167	165	193	167	165	193	167
オ フ 4	72%	59%	74%	71%	58%	69%	55%	52%	53%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	194	224	201	194	224	201	194	224	201
オ フ 5	62%	50%	71%	56%	42%	59%	42%	36%	41%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	239	278	247	239	278	247	239	278	247
オ フ 6	51%	41%	58%	40%	32%	45%	30%	28%	35%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	3.2	1.7	2.6	2.4	2.0	1.7	1.3	1.3	1.5
2	0.086	0.48	0.27	0.21	0.42	0.47	0.73	0.71	0.65
p 値	0.85	0.40	0.48	0.60	0.37	0.40	0.33	0.29	0.25
95% CI の	12	7.2	14	9.7	11	7.4	4.9	6.1	9.3
OR									
Quart2									
OR Quart	2.8	3.1	1.0	4.0	6.5	1.3	2.1	2.4	2.0
3	0.13	0.091	1.0	0.038	0.016	0.70	0.24	0.21	0.42
p 値	0.73	0.83	0.14	1.1	1.4	0.29	0.61	0.60	0.37
95% CI の	11	12	7.3	15	30	6.2	7.3	9.4	11
OR									
Quart3									
OR Quart	18	6.3	14	13	7.0	6.8	4.8	3.9	4.3
4	5.0E-6	0.0039	4.8E-4	5.7E-5	0.011	0.0031	0.0075	0.041	0.070
p 値	5.2	1.8	3.2	3.7	1.6	1.9	1.5	1.1	0.89
95% CI の	61	22	62	44	32	24	15	14	21
OR									
Quart4									

10

20

30

40

【表 1 2 6】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	6.10	13.2	6.10	10.7	6.10	9.83
平均値	7.10	28.6	7.10	25.6	7.10	19.4
標準偏差	4.95	46.3	4.95	42.0	4.95	37.3
p (t-検 定)		4.4E-13		1.0E-11		4.8E-7
最小値	1.64	1.20	1.64	1.20	1.64	1.20
最大値	56.2	225	56.2	189	56.2	189
n (試料)	275	53	275	48	275	33
n (患者)	275	53	275	48	275	33

10

【表 1 2 7】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	6.69	11.8	6.69	10.5	6.69	10.2
平均値	7.98	33.7	7.98	31.6	7.98	23.0
標準偏差	5.31	56.0	5.31	50.4	5.31	42.3
p (t-検 定)		1.6E-21		1.7E-21		3.4E-12
最小値	1.64	1.20	1.64	1.20	1.64	1.20
最大値	56.2	225	56.2	189	56.2	189
n (試料)	518	34	518	31	518	25
n (患者)	518	34	518	31	518	25

20

30

【表 1 2 8】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	6.07	16.6	6.07	13.9	6.07	10.3
平均値	7.15	20.0	7.15	16.3	7.15	12.5
標準偏差	5.03	16.1	5.03	14.8	5.03	8.78
p (t-検 定)		1.1E-21		6.9E-13		6.2E-5
最小値	1.62	3.76	1.62	3.76	1.62	1.20
最大値	56.2	79.0	56.2	79.0	56.2	32.4
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

40

【表 1 2 9】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.80	0.75	0.81	0.77	0.73	0.78	0.68	0.68	0.69
SE	0.038	0.049	0.048	0.042	0.052	0.052	0.054	0.060	0.073
p	4.0E-15	3.1E-7	4.6E-11	1.4E-10	8.4E-6	1.1E-7	7.9E-4	0.0030	0.0083
n コホー ト 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
n コホー ト 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト オフ 1	9.37 72%	9.37 71%	10.2 71%	7.03 71%	7.61 71%	7.49 72%	5.64 73%	7.61 72%	6.69 71%
Sens 1 Spec 1	82%	73%	86%	63%	58%	67%	42%	58%	60%
カ ッ ト オフ 2	6.69 81%	6.73 82%	7.71 81%	6.24 81%	6.42 81%	5.84 83%	5.45 82%	5.64 80%	5.45 82%
Sens 2 Spec 2	60%	50%	69%	53%	47%	46%	40%	35%	41%
カ ッ ト オフ 3	5.12 91%	5.12 91%	4.46 90%	5.37 92%	5.37 90%	4.46 93%	3.87 91%	3.87 92%	3.71 94%
Sens 3 Spec 3	35%	27%	26%	39%	31%	26%	17%	12%	14%
カ ッ ト オフ 4	7.87 74%	8.83 71%	7.82 77%	7.87 62%	8.83 68%	7.82 66%	7.87 58%	8.83 60%	7.82 59%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	9.06 72%	10.7 50%	9.15 77%	9.06 62%	10.7 48%	9.15 66%	9.06 52%	10.7 40%	9.15 53%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	11.4 55%	12.7 50%	11.4 65%	11.4 48%	12.7 45%	11.4 55%	11.4 39%	12.7 36%	11.4 47%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	0.79 0.73	1.3 0.70	0.99 0.99	2.4 0.21	2.6 0.27	1.0 1.0	1.0 1.0	1.3 0.71	0.66 0.65
p 値	0.20	0.29	0.19	0.60	0.49	0.20	0.28	0.29	0.11
95% CI の OR Quart2	3.1	6.1	5.0	9.7	13	5.1	3.6	6.1	4.0
OR Quart 3	1.4 0.55	2.0 0.32	0.33 0.34	2.8 0.14	2.6 0.27	1.3 0.70	1.2 0.75	0.99 0.99	1.0 1.0

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	0.44	0.50	0.033	0.72	0.49	0.29	0.36	0.20	0.20
95% CI の OR	4.7	8.3	3.2	11	13	6.2	4.2	5.0	5.1
Quart3									
OR Quart4	13	8.1	10	15	11	7.8	4.1	5.5	3.2
p 値	7.1E-7	9.1E-4	2.2E-4	1.7E-5	0.0016	0.0014	0.0090	0.0085	0.087
95% CI の OR	4.6	2.3	3.0	4.4	2.5	2.2	1.4	1.5	0.84
Quart4	35	28	36	52	47	27	12	19	12

10

【表 1 3 0】

重力調節した尿排出量

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.78	0.714	2.78	0.742	2.78	1.65
平均値	3.61	2.07	3.61	2.14	3.61	2.84
標準偏差	2.90	3.01	2.90	3.14	2.90	3.50
p (t-検定)		4.8E-4		0.0015		0.16
最小値	0.333	0.0476	0.333	0.0476	0.333	1.00E-5
最大値	21.5	15.9	21.5	15.9	21.5	15.9
n (試料)	273	53	273	48	273	33
n (患者)	273	53	273	48	273	33

20

30

【表 1 3 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.29	1.04	2.29	1.15	2.29	1.65
平均値	3.05	2.59	3.05	2.66	3.05	3.03
標準偏差	2.62	3.50	2.62	3.65	2.62	3.90
p (t-検定)		0.34		0.44		0.97
最小値	0.168	0.0476	0.168	0.0366	0.168	1.00E-5
最大値	21.5	15.9	21.5	15.9	21.5	15.9
n (試料)	515	34	515	31	515	25
n (患者)	515	34	515	31	515	25

40

【表 1 3 2】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.82	0.530	2.82	0.500	2.82	1.15
平均値	3.67	1.27	3.67	1.31	3.67	2.06
標準偏差	2.96	1.73	2.96	1.78	2.96	2.03
p (t-検定)		1.2E-5		3.0E-5		0.027
最小値	0.333	0.0476	0.333	0.0476	0.333	0.143
最大値	21.5	6.05	21.5	6.05	21.5	6.05
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

10

【表 1 3 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.24	0.34	0.16	0.24	0.34	0.17	0.34	0.39	0.28
SE	0.040	0.052	0.045	0.042	0.055	0.047	0.054	0.061	0.072
p	5.5E-11	0.0027	2.3E-14	1.7E-9	0.0036	2.4E-12	0.0026	0.067	0.0025
n コホート 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カットオフ 1	0.500	0.609	0.275	0.463	0.541	0.235	0.542	0.547	0.532
Sens 1	72%	71%	71%	71%	71%	72%	73%	72%	71%
Spec 1	0%	5%	0%	0%	3%	0%	1%	3%	1%
カットオフ 2	0.333	0.532	0.235	0.244	0.524	0.112	0.521	0.541	0.442
Sens 2	81%	82%	81%	81%	81%	83%	82%	80%	82%
Spec 2	0%	3%	0%	0%	3%	0%	1%	3%	0%
カットオフ 3	0.117	0.450	0.0625	0.107	0.450	0.0952	0.442	0.460	0.143
Sens 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Spec 3	0%	2%	0%	0%	2%	0%	0%	2%	0%
カットオフ 4	4.00	3.50	4.00	4.00	3.50	4.00	4.00	3.50	4.00
Sens 4	17%	26%	10%	19%	29%	10%	24%	32%	18%
Spec 4	72%	70%	71%	72%	70%	71%	72%	70%	71%
カットオフ 5	5.20	4.28	5.30	5.20	4.28	5.30	5.20	4.28	5.30
Spec 5	13%	24%	10%	15%	26%	10%	18%	28%	18%

20

30

40



	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	7.06	6.20	7.18	7.06	6.20	7.18	7.06	6.20	7.18
オ フ 6	4%	6%	0%	4%	6%	0%	6%	8%	0%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	0.53	0.36	1.0	0.42	0.12	1.0	0.61	0.27	0.66
2	0.28	0.14	0.99	0.17	0.047	1.0	0.40	0.11	0.65
p 値	0.17	0.094	0.20	0.12	0.015	0.20	0.19	0.056	0.11
95% CI の	1.7	1.4	5.1	1.4	0.97	5.1	1.9	1.3	4.0
OR									
Quart2									
OR Quart	0.42	0.49	0.33	0.42	0.61	0.33	0.35	0.56	0.66
3	0.16	0.25	0.34	0.17	0.40	0.34	0.13	0.36	0.65
p 値	0.12	0.14	0.033	0.12	0.19	0.033	0.089	0.16	0.11
95% CI の	1.4	1.7	3.2	1.4	1.9	3.2	1.4	2.0	4.0
OR									
Quart3									
OR Quart	6.2	2.6	11	5.1	2.3	9.4	2.5	1.8	3.6
4	1.4E-5	0.029	1.9E-4	1.2E-4	0.062	4.3E-4	0.050	0.24	0.057
p 値	2.7	1.1	3.1	2.2	0.96	2.7	1.0	0.68	0.96
95% CI の	14	6.2	37	12	5.5	33	6.2	4.7	14
OR									
Quart4									

10

20

30

【表 1 3 4】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 / (重量調節した尿排出量)

sCr または U0	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	224	889	224	713	224	425
平均値	273000	5260000	273000	3380000	273000	1380000
標準偏差	1470000	1.52E7	1470000	1.29E7	1470000	6740000
p (t - 検定)		2.0E-7		1.3E-4		0.022
最小値	13.9	7.84	13.9	7.84	13.9	7.84
最大値	1.26E7	6.00E7	1.26E7	5.86E7	1.26E7	3.83E7
n (試料)	273	53	273	48	273	33
n (患者)	273	53	273	48	273	33

40

【表 1 3 5】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	317	477	317	477	317	400
平均値	516000	4770000	516000	2390000	516000	2970000
標準偏差	2370000	1.34E7	2370000	8500000	2370000	9410000
p (t-検定)		4.2E-9		9.3E-4		1.0E-4
最小値	13.9	80.5	13.9	103	13.9	66.2
最大値	2.49E7	6.00E7	2.49E7	3.83E7	2.49E7	3.83E7
n (試料)	515	34	515	31	515	25
n (患者)	515	34	515	31	515	25

10

【表 1 3 6】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	224	3430	224	1860	224	972
平均値	304000	7390000	304000	5940000	304000	2670000
標準偏差	1520000	1.67E7	1520000	1.63E7	1520000	9340000
p (t-検定)		5.0E-13		2.8E-9		1.6E-4
最小値	14.1	7.84	14.1	7.84	14.1	7.84
最大値	1.26E7	5.86E7	1.26E7	5.86E7	1.26E7	3.83E7
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

20

30

【表 1 3 7】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.79	0.64	0.88	0.78	0.65	0.86	0.69	0.58	0.75
SE	0.039	0.053	0.041	0.041	0.055	0.045	0.053	0.061	0.070
p	1.5E-13	0.0062	0	2.7E-12	0.0047	1.3E-15	4.5E-4	0.20	3.3E-4
n コホート 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カットオフ 1	388	357	1580	398	365	834	270	271	451
Sens 1	72%	71%	71%	71%	71%	72%	73%	72%	71%
Spec 1	77%	55%	95%	78%	57%	91%	62%	43%	80%
カット	344	208	917	282	271	487	155	181	208

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
オフ 2	81%	82%	81%	81%	81%	83%	82%	80%	82%
Sens 2	73%	32%	92%	64%	43%	82%	34%	26%	47%
Spec 2									
カ ッ ト	142	142	434	150	155	208	107	142	109
オフ 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Sens 3	31%	19%	80%	33%	21%	47%	19%	19%	18%
Spec 3									
カ ッ ト	326	558	315	326	558	315	326	558	315
オフ 4	81%	47%	90%	79%	48%	90%	64%	36%	71%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	426	859	445	426	859	445	426	859	445
オフ 5	68%	38%	87%	67%	39%	86%	48%	28%	71%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	791	1810	806	791	1810	806	791	1810	806
オフ 6	51%	24%	81%	46%	26%	72%	30%	16%	53%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart	0.78	0.32	0.49	1.7	0.99	0.49	1.2	0.79	1.0
2	0.72	0.17	0.56	0.47	0.99	0.57	0.75	0.74	1.0
p 値	0.20	0.064	0.044	0.39	0.24	0.044	0.32	0.21	0.14
95% CI の	3.0	1.6	5.5	7.4	4.1	5.6	4.8	3.0	7.3
OR									
Quart2									
OR Quart	2.6	1.9	0.49	3.7	2.3	0.49	1.5	1.4	0.49
3	0.081	0.22	0.57	0.056	0.17	0.57	0.52	0.56	0.57
p 値	0.89	0.68	0.044	0.97	0.70	0.044	0.42	0.44	0.044
95% CI の	7.9	5.3	5.6	14	7.8	5.6	5.7	4.6	5.6
OR									
Quart3									
OR Quart	9.7	2.7	19	15	3.8	17	5.5	1.9	6.8
4	9.7E-6	0.050	1.0E-4	1.7E-5	0.023	1.7E-4	0.0033	0.28	0.014
p 値	3.6	1.0	4.3	4.4	1.2	3.9	1.8	0.61	1.5
95% CI の	27	7.1	81	52	12	74	17	5.7	31
OR									
Quart4									

10

20

30

40

【表 1 3 8】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	10.3	43.9	10.3	37.1	10.3	22.0
平均値	14600	696000	14600	242000	14600	146000
標準偏差	77500	2570000	77500	957000	77500	619000
p (t-検定)		1.5E-5		1.3E-4		9.9E-4
最小値	0.485	0.396	0.485	0.396	0.485	0.396
最大値	579000	1.71E7	579000	5610000	579000	3240000
n (試料)	273	53	273	48	273	33
n (患者)	273	53	273	48	273	33

10

【表 1 3 9】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	14.7	26.1	14.7	25.4	14.7	21.5
平均値	25900	789000	25900	242000	25900	299000
標準偏差	118000	3000000	118000	782000	118000	863000
p (t-検定)		1.2E-8		1.1E-7		1.2E-9
最小値	0.485	1.45	0.485	1.45	0.485	1.45
最大値	1210000	1.71E7	1210000	3240000	1210000	3240000
n (試料)	515	34	515	31	515	25
n (患者)	515	34	515	31	515	25

20

30

【表 1 4 0】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	10.1	204	10.1	122	10.1	35.9
平均値	15700	650000	15700	414000	15700	283000
標準偏差	77700	1450000	77700	1210000	77700	851000
p (t-検定)		2.7E-14		7.1E-9		1.1E-7
最小値	0.846	0.396	0.846	0.396	0.846	0.396
最大値	579000	5610000	579000	5610000	579000	3240000
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

40

【表 1 4 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.79	0.66	0.86	0.77	0.66	0.84	0.69	0.58	0.77
SE	0.039	0.052	0.043	0.041	0.055	0.046	0.053	0.061	0.068
p	5.7E-14	0.0021	0	3.8E-11	0.0045	1.5E-13	3.5E-4	0.18	6.4E-5
n コホー ト 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
n コホー ト 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト オ フ 1	19.5 72%	18.5 71%	95.7 71%	19.5 71%	18.5 71%	33.1 72%	11.3 73%	11.3 72%	19.3 71%
Sens 1 Spec 1	81%	60%	95%	81%	60%	89%	56%	37%	80%
カ ッ ト オ フ 2	11.5 81%	11.3 82%	48.2 81%	11.3 81%	11.3 81%	22.9 83%	6.22 82%	8.38 80%	16.5 82%
Sens 2 Spec 2	57%	37%	93%	56%	37%	83%	30%	26%	74%
カ ッ ト オ フ 3	6.00 91%	5.99 91%	9.98 90%	5.99 92%	5.99 90%	6.54 93%	5.18 91%	5.18 92%	6.22 94%
Sens 3 Spec 3	27%	17%	49%	27%	17%	31%	23%	14%	30%
カ ッ ト オ フ 4	15.0 79%	25.7 50%	15.0 87%	15.0 75%	25.7 48%	15.0 86%	15.0 67%	25.7 40%	15.0 82%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オ フ 5	19.1 72%	38.7 38%	19.3 84%	19.1 71%	38.7 42%	19.3 83%	19.1 58%	38.7 32%	19.3 71%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オ フ 6	33.8 58%	88.5 29%	37.9 81%	33.8 52%	88.5 32%	37.9 66%	33.8 36%	88.5 20%	37.9 41%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	0.64	0.49	3.0	0.79	0.79	3.1	1.2	0.79	2.0
p 値	0.50	0.32	0.34	0.73	0.73	0.34	0.75	0.74	0.57
95% CI の OR Quart2	0.17	0.12	0.31	0.20	0.21	0.31	0.32	0.21	0.18
OR Quart 3	2.4	2.0	30	3.1	3.0	30	4.8	3.0	23
	1.2	1.5	1.0	1.2	1.4	1.0	1.0	1.4	2.0
	0.77	0.43	1.0	0.76	0.56	1.0	1.0	0.56	0.57

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	0.38	0.53	0.062	0.36	0.44	0.062	0.24	0.44	0.18
95% CI の OR	3.7	4.4	16	4.2	4.6	16	4.2	4.6	23
Quart3									
OR Quart4	9.8	2.9	36	10	3.2	32	6.3	1.9	14
p 値	1.9E-6	0.034	5.4E-4	5.7E-6	0.028	7.7E-4	0.0014	0.28	0.013
95% CI の OR	3.8	1.1	4.7	3.8	1.1	4.3	2.0	0.61	1.7
Quart4	25	7.6	270	28	9.1	250	20	5.7	110

10

【表 1 4 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	94.2	423	94.2	338	94.2	263
平均値	123	510	123	435	123	269
標準偏差	104	402	104	374	104	159
p (t - 検定)		1.7E-34		3.6E-26		6.4E-12
最小値	7.34	66.8	7.34	64.2	7.34	33.7
最大値	765	1820	765	1820	765	687
n (試料)	274	53	274	48	274	33
n (患者)	274	53	274	48	274	33

20

30

【表 1 4 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	115	420	115	341	115	285
平均値	150	490	150	419	150	314
標準偏差	126	340	126	270	126	207
p (t - 検定)		5.4E-34		5.6E-24		1.6E-9
最小値	7.34	66.8	7.34	66.8	7.34	66.8
最大値	973	1420	973	1100	973	950
n (試料)	517	34	517	31	517	25
n (患者)	517	34	517	31	517	25

40

【表 1 4 4】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	99.8	446	99.8	386	99.8	247
平均値	133	628	133	483	133	259
標準偏差	115	576	115	442	115	171
p (t-検定)		9.0E-33		4.5E-24		2.3E-5
最小値	7.34	97.4	7.34	64.2	7.34	33.7
最大値	869	2490	869	1820	869	687
n (試料)	330	31	330	29	330	17
n (患者)	330	31	330	29	330	17

10

【表 1 4 5】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.89	0.87	0.90	0.88	0.87	0.86	0.81	0.80	0.77
SE	0.030	0.040	0.038	0.033	0.042	0.045	0.047	0.054	0.068
p	0	0	0	0	0	1.1E-15	4.8E-11	4.1E-8	6.9E-5
n コホート 1	274	517	330	274	517	330	274	517	330
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト	246	271	249	231	271	209	152	173	152
オ フ 1	72%	71%	71%	71%	71%	72%	73%	72%	71%
Sens 1	93%	90%	91%	91%	90%	86%	78%	74%	74%
Spec 1									
カ ッ ト	158	209	209	158	209	139	114	153	114
オ フ 2	81%	82%	81%	81%	81%	83%	82%	80%	82%
Sens 2	80%	82%	86%	80%	82%	70%	62%	65%	58%
Spec 2									
カ ッ ト	114	119	114	104	158	104	100	112	79.5
オ フ 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Sens 3	62%	52%	58%	58%	68%	54%	56%	48%	37%
Spec 3									
カ ッ ト	131	163	138	131	163	138	131	163	138
オ フ 4	85%	85%	87%	85%	84%	83%	73%	72%	71%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	159	202	181	159	202	181	159	202	181
オ フ 5	79%	82%	81%	79%	81%	76%	67%	64%	65%

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オ フ 6	224	282	237	224	282	237	224	282	237
Sens 6 Spec 6	74%	68%	74%	71%	68%	66%	58%	52%	53%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	4.1	3.0	>2.0	0.99	2.0	0.99	2.0	2.0	0.99
p 値	0.21	0.34	<0.56	0.99	0.57	0.99	0.57	0.57	0.99
95% CI の OR	0.45	0.31	>0.18	0.14	0.18	0.061	0.18	0.18	0.061
Quart2	38	29	na	7.2	22	16	23	22	16
OR Quart 3	7.5	2.0	>4.2	3.7	2.0	5.2	8.7	6.2	4.1
p 値	0.063	0.57	<0.20	0.11	0.57	0.14	0.044	0.092	0.21
95% CI の OR	0.90	0.18	>0.46	0.75	0.18	0.59	1.1	0.74	0.45
Quart3	62	22	na	19	22	45	71	52	37
OR Quart 4	80	35	>34	33	32	28	30	18	12
p 値	2.1E-5	5.5E-4	<6.3E-4	3.3E-6	7.5E-4	0.0012	0.0010	0.0055	0.018
95% CI の OR	11	4.6	>4.5	7.5	4.3	3.7	3.9	2.3	1.6
Quart4	600	260	na	140	240	220	230	140	98

10

20

30

【表 1 4 6】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

sCr または U0	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	4.47	21.2	4.47	19.9	4.47	12.0
平均値	5.78	51.0	5.78	40.8	5.78	26.2
標準偏差	5.59	88.2	5.59	70.1	5.59	49.9
p (t-検定)		9.8E-16		6.7E-15		3.0E-10
最小値	0.333	2.57	0.333	2.57	0.333	1.70
最大値	51.2	549	51.2	374	51.2	236
n (試料)	274	53	274	48	274	33
n (患者)	274	53	274	48	274	33

40



【表 1 4 7】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	5.22	21.0	5.22	19.0	5.22	12.1
平均値	7.32	62.4	7.32	52.7	7.32	33.4
標準偏差	7.61	108	7.61	85.2	7.61	57.5
p (t-検定)		5.4E-27		1.2E-27		5.4E-18
最小値	0.333	2.57	0.333	2.57	0.333	2.57
最大値	69.5	549	69.5	374	69.5	236
n (試料)	517	34	517	31	517	25
n (患者)	517	34	517	31	517	25

10

【表 1 4 8】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	4.63	24.7	4.63	20.8	4.63	12.7
平均値	6.11	36.4	6.11	24.3	6.11	15.7
標準偏差	5.99	28.6	5.99	17.3	5.99	13.6
p (t-検定)		7.3E-44		5.3E-30		1.0E-8
最小値	0.333	2.74	0.333	2.74	0.333	1.70
最大値	51.2	94.4	51.2	69.5	51.2	55.1
n (試料)	330	31	330	29	330	17
n (患者)	330	31	330	29	330	17

20

30

【表 1 4 9】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.88	0.86	0.89	0.87	0.85	0.87	0.79	0.79	0.78
SE	0.031	0.041	0.038	0.034	0.044	0.043	0.048	0.055	0.068
p	0	0	0	0	1.8E-15	0	2.8E-9	2.2E-7	4.8E-5
n コホート 1	274	517	330	274	517	330	274	517	330
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カットオフ 1	9.84	12.1	14.3	9.77	9.80	12.6	6.38	7.11	7.47
Sens 1	72%	71%	71%	71%	71%	72%	73%	72%	71%
Spec 1	92%	90%	94%	92%	85%	94%	73%	68%	80%
カット	7.73	8.45	7.87	7.68	8.45	7.87	4.91	6.38	5.21

40

50

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
オフ 2	81%	82%	81%	81%	81%	83%	82%	80%	82%
Sens 2	82%	76%	82%	82%	76%	82%	58%	61%	59%
Spec 2									
カ ッ ト	5.14	5.14	6.02	3.79	5.74	3.63	3.63	4.61	2.70
オフ 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Sens 3	62%	49%	66%	41%	55%	35%	38%	42%	19%
Spec 3									
カ ッ ト	6.07	7.47	6.38	6.07	7.47	6.38	6.07	7.47	6.38
オフ 4	85%	85%	87%	83%	84%	86%	76%	68%	76%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	7.26	9.01	7.47	7.26	9.01	7.47	7.26	9.01	7.47
オフ 5	83%	79%	87%	81%	74%	86%	64%	64%	71%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	9.13	12.9	10.2	9.13	12.9	10.2	9.13	12.9	10.2
オフ 6	75%	68%	74%	73%	65%	76%	58%	48%	53%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	1.5	3.0	1.0	0.65	2.0	0.49	0.99	3.0	0.49
p 値	0.66	0.34	1.0	0.64	0.57	0.56	0.99	0.34	0.56
95% CI の OR	0.24	0.31	0.062	0.11	0.18	0.044	0.19	0.31	0.043
Quart2	9.2	29	16	4.0	22	5.5	5.0	29	5.5
OR Quart 3	4.3	3.0	2.0	2.1	4.1	0.49	2.1	5.2	0.49
p 値	0.072	0.34	0.57	0.31	0.21	0.56	0.32	0.14	0.56
95% CI の OR	0.88	0.31	0.18	0.50	0.45	0.044	0.50	0.59	0.043
Quart3	21	29	23	8.6	37	5.5	8.5	45	5.5
OR Quart 4	38	33	38	22	29	17	9.1	18	7.4
p 値	1.3E-6	6.5E-4	4.4E-4	1.1E-6	0.0011	1.8E-4	5.8E-4	0.0055	0.010
95% CI の OR	8.7	4.4	5.0	6.3	3.8	3.8	2.6	2.3	1.6
Quart4	160	250	280	74	220	73	32	140	34

10

20

30

40

【表 1 5 0】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	161	1380	161	1290	161	529
平均値	198000	9150000	198000	5210000	198000	1300000
標準偏差	1090000	3.05E7	1090000	2.45E7	1090000	5730000
p (t - 検定)		1.9E-6		8.1E-4		0.0051
最小値	7.05	11.1	7.05	11.1	7.05	11.1
最大値	1.01E7	1.63E8	1.01E7	1.63E8	1.01E7	3.10E7
n (試料)	272	53	272	48	272	33
n (患者)	272	53	272	48	272	33

10

【表 1 5 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	247	1030	247	921	247	529
平均値	382000	8170000	382000	4450000	382000	5520000
標準偏差	1700000	2.59E7	1700000	1.78E7	1700000	1.98E7
p (t - 検定)		5.8E-11		1.3E-6		3.8E-8
最小値	7.05	62.4	7.05	62.4	7.05	62.4
最大値	1.52E7	1.18E8	1.52E7	9.50E7	1.52E7	9.50E7
n (試料)	514	34	514	31	514	25
n (患者)	514	34	514	31	514	25

20

30

【表 1 5 2】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	170	4190	170	3360	170	800
平均値	252000	1.64E7	252000	1.02E7	252000	2530000
標準偏差	1290000	3.92E7	1290000	3.19E7	1290000	7900000
p (t - 検定)		4.2E-13		3.0E-8		2.0E-5
最小値	7.05	11.1	7.05	11.1	7.05	11.1
最大値	1.05E7	1.63E8	1.05E7	1.63E8	1.05E7	3.10E7
n (試料)	330	31	330	29	330	17
n (患者)	330	31	330	29	330	17

40

【表 1 5 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.85	0.76	0.89	0.84	0.76	0.87	0.76	0.68	0.79
SE	0.034	0.049	0.039	0.037	0.051	0.044	0.050	0.060	0.066
p	0	1.9E-7	0	0	6.4E-7	0	3.0E-7	0.0031	1.3E-5
n コホート 1	272	514	330	272	514	330	272	514	330
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト	581	522	1650	484	484	1380	290	319	427
オ フ 1	72%	71%	71%	71%	71%	72%	73%	72%	71%
Sens 1	90%	74%	94%	87%	72%	93%	75%	58%	83%
Spec 1									
カ ッ ト	408	347	1450	346	364	427	242	290	243
オ フ 2	81%	82%	81%	81%	81%	83%	82%	80%	82%
Sens 2	83%	61%	94%	80%	62%	83%	68%	56%	66%
Spec 2									
カ ッ ト	113	113	427	102	319	242	102	102	72.3
オ フ 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Sens 3	37%	23%	83%	32%	58%	66%	32%	19%	19%
Spec 3									
カ ッ ト	253	447	265	253	447	265	253	447	265
オ フ 4	85%	74%	90%	85%	71%	86%	76%	56%	76%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	351	805	380	351	805	380	351	805	380
オ フ 5	81%	56%	90%	79%	52%	83%	61%	40%	71%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	646	1840	744	646	1840	744	646	1840	744
オ フ 6	68%	29%	87%	58%	29%	79%	39%	16%	53%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	1.0	0.24	0	0.66	0	0	1.0	0	0
p 値	1.0	0.21	na	0.65	na	na	1.0	na	na
	0.20	0.027	na	0.11	na	na	0.20	na	na
	5.1	2.2	na	4.0	na	na	5.1	na	na
95% CI の OR Quart2									
OR Quart 3	2.1	2.3	0.49	2.9	4.3	1.5	2.1	2.6	1.5
	0.31	0.17	0.57	0.13	0.027	0.66	0.31	0.11	0.66

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	0.50	0.70	0.044	0.73	1.2	0.24	0.50	0.79	0.24
95% CI の OR	8.6	7.8	5.6	11	16	9.2	8.7	8.5	9.2
Quart3									
OR Quart4	26	5.7	20	20	5.9	16	9.1	2.9	6.7
	2.2E-7	0.0020	7.4E-5	2.0E-6	0.0058	2.5E-4	5.8E-4	0.076	0.015
p 値	7.6	1.9	4.5	5.8	1.7	3.6	2.6	0.89	1.5
95% CI の OR	89	17	85	69	21	69	32	9.3	31
Quart4									

10

【表 154】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	7.23	65.3	7.23	59.2	7.23	23.8
平均値	10700	798000	10700	300000	10700	205000
標準偏差	59400	2270000	59400	1100000	59400	977000
p (t-検定)		2.1E-8		2.0E-5		0.0012
最小値	0.348	0.563	0.348	0.563	0.348	0.563
最大値	548000	9440000	548000	5510000	548000	5510000
n (試料)	272	53	272	48	272	33
n (患者)	272	53	272	48	272	33

20

30

【表 155】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	11.5	54.2	11.5	46.7	11.5	23.8
平均値	19700	923000	19700	504000	19700	625000
標準偏差	89100	2530000	89100	1850000	89100	2050000
p (t-検定)		2.6E-15		5.8E-9		5.3E-11
最小値	0.348	2.40	0.348	2.40	0.348	2.40
最大値	748000	9440000	748000	8840000	748000	8840000
n (試料)	514	34	514	31	514	25
n (患者)	514	34	514	31	514	25

40

【表 1 5 6】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	7.38	332	7.38	196	7.38	53.5
平均値	12800	1210000	12800	554000	12800	399000
標準偏差	65500	2700000	65500	1400000	65500	1350000
p (t-検定)		5.5E-15		1.2E-11		3.3E-7
最小値	0.348	0.563	0.348	0.563	0.348	0.563
最大値	548000	9440000	548000	5510000	548000	5510000
n (試料)	330	31	330	29	330	17
n (患者)	330	31	330	29	330	17

10

【表 1 5 7】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.84	0.75	0.89	0.82	0.74	0.87	0.74	0.66	0.79
SE	0.035	0.049	0.039	0.038	0.052	0.044	0.051	0.061	0.066
p	0	4.1E-7	0	0	6.0E-6	0	3.0E-6	0.0093	1.1E-5
n コホート 1	272	514	330	272	514	330	272	514	330
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カットオフ 1	38.6	24.3	67.5	16.7	16.7	47.4	9.84	11.3	17.2
Sens 1	72%	71%	71%	71%	71%	72%	73%	72%	71%
Spec 1	93%	74%	94%	82%	64%	94%	65%	49%	80%
カットオフ 2	16.2	13.5	47.4	10.7	13.5	16.0	5.68	8.20	9.84
Sens 2	81%	82%	81%	81%	81%	83%	82%	80%	82%
Spec 2	82%	55%	94%	68%	55%	79%	39%	39%	63%
カットオフ 3	5.68	5.74	13.4	5.68	6.10	8.39	4.28	4.39	4.27
Sens 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Spec 3	39%	24%	73%	39%	26%	56%	31%	19%	29%
カットオフ 4	11.8	20.6	12.3	11.8	20.6	12.3	11.8	20.6	12.3
Sens 4	83%	71%	90%	79%	65%	86%	64%	52%	76%
Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カットオフ 5	15.6	34.7	17.2	15.6	34.7	17.2	15.6	34.7	17.2
Spec 5	81%	68%	87%	75%	61%	79%	61%	48%	71%

20

30

40

50

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オ フ 6	28.4	81.8	34.1	28.4	81.8	34.1	28.4	81.8	34.1
Sens 6 Spec 6	74%	38%	87%	67%	39%	79%	48%	24%	59%
	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	2.6	0.49	1.0	2.1	1.0	0.99	2.6	0.59	0.99
p 値	0.26	0.42	1.0	0.41	1.0	0.99	0.26	0.47	0.99
95% CI の OR Quart2	0.49	0.089	0.062	0.37	0.20	0.061	0.49	0.14	0.061
	14	2.7	16	12	5.0	16	14	2.5	16
OR Quart 3	3.2	1.3	2.0	4.9	1.7	4.1	2.6	0.99	3.0
p 値	0.17	0.74	0.57	0.045	0.48	0.21	0.26	0.99	0.34
95% CI の OR Quart3	0.62	0.33	0.18	1.0	0.40	0.45	0.49	0.28	0.31
	16	4.8	23	24	7.2	37	14	3.5	30
OR Quart 4	38	6.7	38	27	7.6	30	14	2.5	14
p 値	1.3E-6	6.3E-4	4.4E-4	1.1E-5	0.0014	9.8E-4	5.5E-4	0.091	0.013
95% CI の OR Quart4	8.7	2.3	5.0	6.3	2.2	4.0	3.1	0.86	1.7
	160	20	280	120	26	230	62	7.4	110

10

20

30

【表 1 5 8】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.729	2.71	0.729	1.90	0.729	1.69
平均値	1.13	9.16	1.13	7.13	1.13	3.92
標準偏差	1.34	18.6	1.34	13.2	1.34	6.57
p ( t - 検定 )		7.7E-12		1.2E-12		3.0E-9
最小値	0.0643	0.142	0.0643	0.142	0.0643	0.0285
最大値	13.2	103	13.2	70.5	13.2	31.2
n ( 試料 )	275	53	275	48	275	33
n ( 患者 )	275	53	275	48	275	33

40

【表 1 5 9】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.939	2.12	0.939	1.93	0.939	1.79
平均値	1.45	10.2	1.45	7.97	1.45	4.51
標準偏差	1.68	21.9	1.68	14.4	1.68	7.32
p (t-検定)		1.4E-17		1.1E-19		7.2E-11
最小値	0.0643	0.142	0.0643	0.142	0.0643	0.142
最大値	16.4	103	16.4	70.5	16.4	31.2
n (試料)	518	34	518	31	518	25
n (患者)	518	34	518	31	518	25

10

【表 1 6 0】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.756	4.83	0.756	1.92	0.756	1.92
平均値	1.17	6.83	1.17	5.46	1.17	3.09
標準偏差	1.37	8.91	1.37	8.82	1.37	3.04
p (t-検定)		1.7E-22		3.1E-14		3.6E-7
最小値	0.0643	0.355	0.0643	0.355	0.0643	0.0285
最大値	13.2	47.0	13.2	47.0	13.2	9.63
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

20

30

【表 1 6 1】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.82	0.76	0.83	0.80	0.75	0.79	0.72	0.69	0.72
SE	0.037	0.049	0.046	0.040	0.052	0.051	0.052	0.060	0.071
p	0	1.5E-7	1.4E-12	1.6E-13	1.8E-6	1.8E-8	4.0E-5	0.0014	0.0019
n コホート 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト オ フ 1	1.66 72%	1.55 71%	1.87 71%	1.40 71%	1.53 71%	1.28 72%	1.01 73%	1.12 72%	1.04 71%
Sens 1 Spec 1	81%	69%	85%	74%	69%	71%	63%	57%	62%
カ ッ ト オ フ 2	1.04 81%	1.03 82%	1.40 81%	1.04 81%	1.31 81%	1.04 83%	0.721 82%	1.02 80%	0.875 82%

40

50



	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
Sens 2 Spec 2	64%	54%	74%	64%	62%	62%	50%	54%	56%
カ ッ ト オフ 3	0.710	0.710	0.504	0.681	0.710	0.448	0.358	0.362	0.448
Sens 3 Spec 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
	49%	38%	31%	47%	38%	25%	19%	14%	25%
カ ッ ト オフ 4	1.28	1.59	1.28	1.28	1.59	1.28	1.28	1.59	1.28
	77%	68%	81%	75%	65%	72%	61%	56%	59%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	1.61	2.11	1.66	1.61	2.11	1.66	1.61	2.11	1.66
	72%	50%	74%	62%	45%	62%	52%	40%	53%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	2.19	2.99	2.36	2.19	2.99	2.36	2.19	2.99	2.36
	55%	44%	58%	44%	39%	45%	36%	32%	41%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.0	1.0	0.32	1.3	1.5	0.33	0.74	0.66	0.49
p 値	1.0	1.0	0.33	0.71	0.65	0.34	0.70	0.65	0.57
95% CI の OR Quart2	0.24	0.20	0.033	0.29	0.25	0.033	0.16	0.11	0.044
	4.1	5.0	3.2	6.2	9.2	3.2	3.4	4.0	5.6
OR Quart 3	2.7	2.4	1.3	4.5	5.3	2.4	2.4	2.8	2.6
	0.10	0.21	0.70	0.025	0.033	0.21	0.16	0.14	0.26
p 値	0.81	0.61	0.29	1.2	1.1	0.61	0.71	0.71	0.49
95% CI の OR Quart3	9.0	9.5	6.2	16	25	9.8	8.2	11	14
OR Quart 4	15	8.1	9.8	14	8.9	7.2	5.2	4.3	4.9
	1.7E-6	9.1E-4	3.2E-4	2.6E-5	0.0041	0.0021	0.0048	0.028	0.046
p 値	4.9	2.3	2.8	4.1	2.0	2.1	1.7	1.2	1.0
95% CI の OR Quart4	43	28	34	49	39	26	16	15	23

10

20

30

40

【表 1 6 2】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.566	5.62	0.566	3.65	0.566	2.08
平均値	0.921	15.8	0.921	11.1	0.921	4.97
標準偏差	1.34	34.1	1.34	21.3	1.34	8.84
p (t-検定)		2.9E-12		5.6E-14		1.4E-11
最小値	0.0244	0.363	0.0244	0.355	0.0244	0.0404
最大値	14.6	197	14.6	128	14.6	43.1
n (試料)	274	53	274	48	274	33
n (患者)	274	53	274	48	274	33

10

【表 1 6 3】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.743	3.69	0.743	3.51	0.743	2.33
平均値	1.37	18.8	1.37	13.3	1.37	6.50
標準偏差	2.30	41.8	2.30	25.6	2.30	10.7
p (t-検定)		1.5E-19		4.8E-22		1.7E-14
最小値	0.0244	0.363	0.0244	0.429	0.0244	0.374
最大値	31.2	197	31.2	128	31.2	43.1
n (試料)	517	34	517	31	517	25
n (患者)	517	34	517	31	517	25

20

30

【表 1 6 4】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.588	5.68	0.588	4.59	0.588	2.09
平均値	1.02	12.2	1.02	7.59	1.02	3.41
標準偏差	1.52	13.3	1.52	8.54	1.52	3.08
p (t-検定)		6.6E-38		1.4E-28		7.2E-9
最小値	0.0244	0.438	0.0244	0.355	0.0244	0.0404
最大値	14.6	53.4	14.6	31.2	14.6	10.6
n (試料)	330	31	330	29	330	17
n (患者)	330	31	330	29	330	17

40

【表 165】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.88	0.85	0.89	0.87	0.85	0.87	0.80	0.78	0.79
SE	0.031	0.042	0.039	0.034	0.044	0.043	0.048	0.056	0.066
p	0	2.2E-16	0	0	2.2E-15	0	6.4E-10	6.5E-7	1.0E-5
n コホー ト 1	274	517	330	274	517	330	274	517	330
n コホー ト 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト オフ 1	1.94 72%	2.20 71%	2.20 71%	1.87 71%	2.06 71%	1.68 72%	0.923 73%	1.44 72%	1.14 71%
Sens 1 Spec 1	91%	86%	90%	90%	85%	87%	74%	74%	78%
カ ッ ト オフ 2	1.43 81%	1.48 82%	1.43 81%	1.21 81%	1.48 81%	0.926 83%	0.648 82%	0.923 80%	0.703 82%
Sens 2 Spec 2	84%	75%	82%	82%	75%	71%	57%	61%	58%
カ ッ ト オフ 3	0.516 91%	0.521 91%	0.700 90%	0.516 92%	0.926 90%	0.621 93%	0.435 91%	0.474 92%	0.435 94%
Sens 3 Spec 3	48%	38%	58%	48%	61%	53%	42%	35%	39%
カ ッ ト オフ 4	0.843 85%	1.21 85%	0.923 87%	0.843 83%	1.21 87%	0.923 83%	0.843 73%	1.21 76%	0.923 76%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オフ 5	1.14 81%	1.65 76%	1.27 81%	1.14 81%	1.65 77%	1.27 79%	1.14 70%	1.65 60%	1.27 65%
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	1.87 75%	3.04 56%	2.20 71%	1.87 71%	3.04 52%	2.20 66%	1.87 55%	3.04 40%	2.20 47%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	>7.6 <0.061	3.0 0.34	>3.1 <0.33	>6.4 <0.089	>3.1 <0.33	>3.1 <0.34	5.2 0.14	>5.2 <0.14	0.99 0.99
p 値	>0.91	0.31	>0.32	>0.75	>0.32	>0.31	0.59	>0.59	0.061
95% CI の OR Quart2	na	29	na	na	na	na	46	na	16
OR Quart 3	>5.3 <0.13	4.1 0.21	>3.1 <0.33	>4.2 <0.20	>4.1 <0.21	>3.1 <0.34	4.1 0.21	>3.1 <0.33	3.0 0.34

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	>0.60	0.45	>0.32	>0.46	>0.45	>0.31	0.45	>0.32	0.31
95% CI の OR	na	37	na	na	na	na	38	na	30
Quart3									
OR Quart4	>81	32	>34	>71	>29	>31	32	>19	14
p 値	<2.0E-5	7.8E-4	<6.3E-4	<3.6E-5	<0.0010	<9.5E-4	8.4E-4	<0.0043	0.013
95% CI の OR	>11	4.2	>4.5	>9.4	>3.9	>4.0	4.2	>2.5	1.7
Quart4	na	240	na	na	na	na	240	na	110

10

【表 166】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.13	9.98	1.13	6.38	1.13	3.64
平均値	1160	328000	1160	100000	1160	25100
標準偏差	7110	1480000	7110	489000	7110	110000
p (t-検定)		2.9E-4		8.3E-4		4.3E-4
最小値	0.0169	0.00941	0.0169	0.00941	0.0169	0.00941
最大値	73000	1.03E7	73000	3290000	73000	600000
n (試料)	273	53	273	48	273	33
n (患者)	273	53	273	48	273	33

20

30

【表 167】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.75	4.92	1.75	4.97	1.75	3.64
平均値	2840	367000	2840	51600	2840	64000
標準偏差	17400	1760000	17400	176000	17400	194000
p (t-検定)		2.5E-6		5.8E-9		4.6E-11
最小値	0.0169	0.172	0.0169	0.172	0.0169	0.172
最大値	247000	1.03E7	247000	772000	247000	772000
n (試料)	515	34	515	31	515	25
n (患者)	515	34	515	31	515	25

40

【表 1 6 8】

U0 のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.13	60.1	1.13	26.8	1.13	5.70
平均値	1200	231000	1200	167000	1200	48700
標準偏差	6910	661000	6910	624000	6910	152000
p (t-検定)		4.9E-10		1.4E-6		2.4E-8
最小値	0.0169	0.00941	0.0169	0.00941	0.0169	0.00941
最大値	73000	3290000	73000	3290000	73000	600000
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

10

【表 1 6 9】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.81	0.70	0.88	0.80	0.70	0.86	0.71	0.62	0.78
SE	0.037	0.052	0.041	0.040	0.054	0.045	0.053	0.061	0.068
p	0	1.5E-4	0	6.5E-14	2.9E-4	1.3E-15	5.7E-5	0.044	4.3E-5
n コホート 1	273	515	331	273	515	331	273	515	331
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト オ フ 1	3.62 72%	3.55 71%	16.1 71%	3.55 71%	3.55 71%	5.84 72%	1.82 73%	1.84 72%	2.96 71%
Sens 1 Spec 1	82%	67%	95%	82%	67%	89%	68%	52%	77%
カ ッ ト オ フ 2	1.94 81%	1.48 82%	5.84 81%	2.47 81%	1.48 81%	3.45 83%	0.829 82%	0.998 80%	1.82 82%
Sens 2 Spec 2	69%	44%	89%	75%	44%	79%	40%	31%	66%
カ ッ ト オ フ 3	0.778 91%	0.704 91%	2.63 90%	0.778 92%	0.778 90%	0.829 93%	0.242 91%	0.242 92%	0.778 94%
Sens 3 Spec 3	37%	23%	75%	37%	25%	40%	12%	7%	37%
カ ッ ト オ フ 4	2.10 79%	4.14 59%	2.15 90%	2.10 81%	4.14 61%	2.15 90%	2.10 70%	4.14 48%	2.15 76%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
カ ッ ト オ フ 5	3.24 75%	7.73 41%	3.49 84%	3.24 73%	7.73 42%	3.49 79%	3.24 55%	7.73 32%	3.49 65%

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ャ ト オ フ 6	5.84	18.6	7.04	5.84	18.6	7.04	5.84	18.6	7.04
Sens 6 Spec 6	57%	29%	77%	52%	32%	66%	30%	20%	47%
	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.7	0.39	2.0	1.7	0.74	2.0	0.99	0.74	2.0
	0.48	0.27	0.57	0.47	0.70	0.57	0.98	0.70	0.57
p 値	0.39	0.075	0.18	0.39	0.16	0.18	0.24	0.16	0.18
95% CI の OR Quart2	7.3	2.1	22	7.4	3.4	23	4.1	3.4	23
OR Quart 3	3.2	2.3	2.0	2.9	2.3	3.1	1.3	2.3	2.0
	0.086	0.13	0.57	0.13	0.17	0.34	0.73	0.17	0.57
p 値	0.85	0.78	0.18	0.73	0.70	0.31	0.33	0.70	0.18
95% CI の OR Quart3	12	6.8	23	11	7.8	30	4.9	7.8	23
OR Quart 4	20	3.5	36	17	4.1	31	6.3	2.3	14
	1.7E-6	0.019	5.4E-4	7.9E-6	0.015	9.5E-4	0.0014	0.17	0.013
p 値	5.9	1.2	4.7	4.9	1.3	4.0	2.0	0.70	1.7
95% CI の OR Quart4	70	9.7	270	58	13	230	20	7.8	110

10

20

30

【表 170】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.799	17.8	0.799	13.4	0.799	4.97
平均値	792	278000	792	111000	792	26500
標準偏差	5040	833000	5040	458000	5040	106000
p (t - 検定)		6.7E-8		8.0E-5		8.4E-5
最小値	0.0182	0.0134	0.0182	0.0134	0.0182	0.0134
最大値	58400	3800000	58400	2500000	58400	486000
n (試料)	272	53	272	48	272	33
n (患者)	272	53	272	48	272	33

40

【表 1 7 1】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.42	9.33	1.42	9.35	1.42	4.97
平均値	1940	290000	1940	110000	1940	137000
標準偏差	10700	877000	10700	465000	10700	517000
p (t-検定)		2.1E-13		1.4E-7		3.6E-9
最小値	0.0182	0.242	0.0182	0.242	0.0182	0.242
最大値	151000	3800000	151000	2550000	151000	2550000
n (試料)	514	34	514	31	514	25
n (患者)	514	34	514	31	514	25

10

【表 1 7 2】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.867	84.7	0.867	42.1	0.867	9.72
平均値	911	359000	911	189000	911	51300
標準偏差	5220	853000	5220	580000	5220	146000
p (t-検定)		1.2E-13		5.2E-9		6.1E-10
最小値	0.0182	0.0134	0.0182	0.0134	0.0182	0.0134
最大値	58400	2640000	58400	2500000	58400	486000
n (試料)	330	31	330	29	330	17
n (患者)	330	31	330	29	330	17

20

30

【表 1 7 3】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.85	0.76	0.89	0.84	0.76	0.87	0.76	0.68	0.80
SE	0.034	0.049	0.039	0.037	0.051	0.043	0.050	0.060	0.065
p	0	8.2E-8	0	0	4.8E-7	0	3.0E-7	0.0024	3.0E-6
n コホート 1	272	514	330	272	514	330	272	514	330
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カットオフ 1	5.86	4.82	19.4	3.41	3.42	12.7	1.63	2.40	2.57
Sens 1	72%	71%	71%	71%	71%	72%	73%	72%	71%
Spec 1	92%	77%	95%	86%	71%	94%	72%	65%	80%
カット	3.10	2.30	9.39	1.82	2.30	1.82	0.619	1.40	1.61

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
オフ 2	81%	82%	81%	81%	81%	83%	82%	80%	82%
Sens 2	85%	65%	92%	74%	65%	72%	42%	50%	68%
Spec 2									
カ ッ ト	0.576	0.488	1.61	0.576	0.631	1.33	0.388	0.388	0.576
オフ 3	91%	91%	90%	92%	90%	93%	91%	92%	94%
Sens 3	41%	23%	68%	41%	28%	64%	28%	18%	40%
Spec 3									
カ ッ ト	1.60	3.38	1.73	1.60	3.38	1.73	1.60	3.38	1.73
オフ 4	85%	74%	87%	85%	71%	83%	73%	52%	71%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カ ッ ト	2.19	6.60	2.55	2.19	6.60	2.55	2.19	6.60	2.55
オフ 5	83%	59%	87%	79%	55%	79%	70%	40%	71%
Sens 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
Spec 5									
カ ッ ト	5.09	19.3	5.86	5.09	19.3	5.86	5.09	19.3	5.86
オフ 6	74%	38%	87%	65%	39%	79%	48%	28%	59%
Sens 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
Spec 6									
OR Quart 2	1.4	0.24	1.0	1.0	0.33	0.99	1.4	0.49	0.99
p 値	0.70	0.21	1.0	1.0	0.34	0.99	0.70	0.41	0.99
95% CI の OR Quart2	0.29	0.027	0.062	0.20	0.034	0.061	0.29	0.088	0.061
OR Quart 3	6.2	2.2	16	5.1	3.2	16	6.3	2.7	16
p 値	1.4	1.5	2.0	2.1	2.8	4.1	1.0	1.5	3.0
95% CI の OR Quart3	0.70	0.52	0.57	0.31	0.14	0.21	1.0	0.53	0.34
OR Quart 4	0.29	0.42	0.18	0.50	0.72	0.45	0.20	0.42	0.31
p 値	6.2	5.5	23	8.6	11	37	5.1	5.5	30
95% CI の OR Quart4	27	6.7	38	21	7.1	30	10	3.5	14
p 値	1.4E-7	6.3E-4	4.4E-4	1.3E-6	0.0019	9.8E-4	2.6E-4	0.034	0.013
95% CI の OR Quart4	8.0	2.3	5.0	6.1	2.1	4.0	3.0	1.1	1.7
	94	20	280	72	25	230	36	11	110

10

20

30

40



【表 174】

血清クレアチニン

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.900	2.07	0.900	1.73	0.900	1.42
平均値	0.970	2.32	0.970	1.91	0.970	1.58
標準偏差	0.492	1.29	0.492	1.06	0.492	0.885
p (t-検定)		5.2E-32		4.7E-20		3.5E-9
最小値	0.100	0.500	0.100	0.500	0.100	0.500
最大値	3.42	5.30	3.42	5.30	3.42	4.14
n (試料)	275	53	275	48	275	33
n (患者)	275	53	275	48	275	33

10

【表 175】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.900	2.20	0.900	1.74	0.900	1.45
平均値	1.04	2.57	1.04	2.05	1.04	1.68
標準偏差	0.539	1.32	0.539	1.02	0.539	0.939
p (t-検定)		1.3E-38		7.6E-20		4.8E-8
最小値	0.100	0.500	0.100	0.500	0.100	0.500
最大値	5.50	4.80	5.50	4.21	5.50	4.14
n (試料)	518	34	518	31	518	25
n (患者)	518	34	518	31	518	25

20

30

【表 176】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.900	2.10	0.900	1.79	0.900	1.45
平均値	1.01	2.55	1.01	2.05	1.01	1.56
標準偏差	0.526	1.54	0.526	1.22	0.526	0.792
p (t-検定)		1.3E-28		5.6E-17		6.1E-5
最小値	0.100	0.590	0.100	0.530	0.100	0.540
最大値	3.42	6.32	3.42	5.30	3.42	3.05
n (試料)	331	31	331	29	331	17
n (患者)	331	31	331	29	331	17

40

【表 177】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.85	0.87	0.85	0.80	0.83	0.80	0.74	0.76	0.71
SE	0.034	0.040	0.044	0.040	0.046	0.050	0.051	0.057	0.072
p	0	0	2.2E-15	1.6E-14	1.3E-12	3.1E-9	2.1E-6	6.8E-6	0.0033
n コホー ト 1	275	518	331	275	518	331	275	518	331
n コホー ト 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カ ッ ト オフ 1	1.44 74%	1.58 71%	1.45 71%	1.20 71%	1.36 71%	1.44 72%	0.980 76%	1.09 72%	0.980 71%
Sens 1 Spec 1	88%	88%	86%	81%	82%	85%	63%	66%	60%
カ ッ ト オフ 2	1.09 83%	1.19 82%	1.15 81%	0.970 81%	1.09 81%	0.970 83%	0.880 82%	0.990 84%	0.800 82%
Sens 2 Spec 2	72%	73%	74%	62%	66%	59%	48%	57%	39%
カ ッ ト オフ 3	0.890 91%	0.890 94%	0.900 90%	0.750 92%	0.910 90%	0.590 93%	0.660 91%	0.880 92%	0.590 94%
Sens 3 Spec 3	49%	45%	52%	37%	51%	17%	28%	44%	17%
カ ッ ト オフ 4	1.04 83%	1.10 82%	1.10 81%	1.04 75%	1.10 77%	1.10 76%	1.04 67%	1.10 68%	1.10 65%
Sens 4 Spec 4	70%	70%	72%	70%	70%	72%	70%	70%	72%
カ ッ ト オフ 5	1.20 75%	1.30 79%	1.33 74%	1.20 71%	1.30 71%	1.33 72%	1.20 58%	1.30 56%	1.33 65%
Sens 5 Spec 5	81%	80%	80%	81%	80%	80%	81%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	1.54 64%	1.70 68%	1.58 65%	1.54 60%	1.70 52%	1.58 66%	1.54 39%	1.70 32%	1.58 35%
Sens 6 Spec 6	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.7	3.0	0.99	0.99	3.0	0.66	1.7	3.0	1.5
p 値	0.47	0.34	0.99	0.99	0.34	0.65	0.47	0.34	0.65
95% CI の OR	0.39	0.31	0.14	0.24	0.31	0.11	0.39	0.31	0.25
Quart2	7.4	30	7.2	4.1	30	4.0	7.4	29	9.3
OR Quart 3	2.1	3.0	2.0	2.1	4.1	1.0	1.7	6.2	0.49
	0.31	0.34	0.42	0.25	0.21	1.0	0.47	0.094	0.57

10

20

30

40

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
p 値	0.50	0.31	0.37	0.60	0.45	0.20	0.39	0.73	0.044
95% CI の OR	8.6	30	11	7.2	37	5.1	7.4	52	5.6
Quart3									
OR Quart4	24	33	15	12	27	8.8	8.7	17	6.2
p 値	4.4E-7	6.3E-4	3.5E-4	7.2E-6	0.0013	6.4E-4	8.0E-4	0.0069	0.021
95% CI の OR	7.0	4.5	3.4	4.1	3.6	2.5	2.5	2.2	1.3
Quart4	82	250	65	37	200	31	31	130	29

10

【表 178】

血清クレアチニン／（重量調節した尿排出量）

sCr または UO	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.58	9.30	1.58	6.74	1.58	3.22
平均値	3160	26300	3160	12700	3160	7610
標準偏差	17000	84400	17000	48800	17000	32400
p (t-検定)		4.4E-5		0.014		0.21
最小値	0.104	0.407	0.104	0.407	0.104	0.407
最大値	154000	421000	154000	280000	154000	170000
n (試料)	272	53	272	48	272	33
n (患者)	272	53	272	48	272	33

20

30

【表 179】

sCr のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	2.36	5.82	2.36	4.57	2.36	3.87
平均値	4820	30600	4820	18800	4820	23200
標準偏差	21200	93900	21200	66700	21200	73800
p (t-検定)		3.2E-6		0.0037		5.6E-4
最小値	0.104	0.407	0.104	0.407	0.104	0.407
最大値	180000	421000	180000	330000	180000	330000
n (試料)	514	34	514	31	514	25
n (患者)	514	34	514	31	514	25

40

【表 180】

UO のみ	AKI ステージの 0 時間前		AKI ステージの 24 時間前		AKI ステージの 48 時間前	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.60	21.6	1.60	14.4	1.60	4.65
平均値	4090	57700	4090	35800	4090	14800
標準偏差	21400	128000	21400	97900	21400	44500
p (t-検定)		5.4E-11		2.6E-6		0.063
最小値	0.104	0.469	0.104	0.469	0.104	0.469
最大値	230000	431000	230000	431000	230000	170000
n (試料)	330	31	330	29	330	17
n (患者)	330	31	330	29	330	17

10

【表 181】

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.81	0.71	0.88	0.79	0.70	0.85	0.70	0.62	0.74
SE	0.037	0.051	0.041	0.040	0.054	0.045	0.053	0.061	0.070
p	0	3.2E-5	0	4.8E-13	2.8E-4	7.8E-15	2.1E-4	0.046	7.5E-4
n コホート 1	272	514	330	272	514	330	272	514	330
n コホート 2	53	34	31	48	31	29	33	25	17
カットオフ 1	3.57 72%	2.72 71%	9.58 71%	3.03 71%	2.64 71%	6.58 72%	1.87 73%	1.90 72%	2.11 71%
Sens 1	85%	58%	95%	79%	57%	92%	58%	41%	62%
Spec 1									
カットオフ 2	2.28 81%	2.11 82%	6.58 81%	1.99 81%	2.09 81%	3.57 83%	1.47 82%	1.82 80%	1.99 82%
Sens 2	67%	46%	92%	61%	45%	83%	46%	39%	60%
Spec 2									
カットオフ 3	1.23 91%	1.23 91%	3.57 90%	1.21 92%	1.73 90%	1.52 93%	0.944 91%	1.21 92%	0.551 94%
Sens 3	40%	25%	83%	39%	37%	47%	26%	24%	6%
Spec 3									
カットオフ 4	2.40 79%	3.74 62%	2.46 90%	2.40 73%	3.74 58%	2.46 86%	2.40 55%	3.74 52%	2.46 65%
Sens 4	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%
Spec 4									
カットオフ 5	3.15 74%	5.26 50%	3.33 90%	3.15 69%	5.26 48%	3.33 83%	3.15 52%	5.26 28%	3.33 59%

20

30

40

50

	AKI ステージの 0 時間前			AKI ステージの 24 時間前			AKI ステージの 48 時間前		
	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ	sCr また は UO	sCr のみ	UO のみ
Sens 5 Spec 5	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%	80%
カ ッ ト オフ 6	4.79	9.19	5.26	4.79	9.19	5.26	4.79	9.19	5.26
Sens 6 Spec 6	64%	41%	87%	56%	35%	79%	33%	24%	47%
	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.0	1.0	0.49	0.74	2.0	0.49	1.0	2.4	0.49
p 値	1.0	1.0	0.57	0.70	0.32	0.56	1.0	0.21	0.56
95% CI の OR Quart2	0.24	0.24	0.044	0.16	0.50	0.044	0.24	0.60	0.043
	4.1	4.1	5.6	3.4	8.4	5.5	4.2	9.4	5.5
OR Quart 3	1.8	1.8	0	2.4	2.0	0.99	2.1	1.7	1.5
p 値	0.35	0.36	na	0.16	0.32	0.99	0.24	0.48	0.66
95% CI の OR Quart3	0.51	0.51	na	0.71	0.50	0.14	0.61	0.39	0.24
	6.5	6.3	na	8.2	8.4	7.2	7.4	7.2	9.2
OR Quart 4	17	5.4	20	13	5.9	16	5.1	3.5	6.1
p 値	4.9E-7	0.0030	7.4E-5	6.1E-6	0.0058	2.5E-4	0.0052	0.062	0.021
95% CI の OR Quart4	5.6	1.8	4.5	4.2	1.7	3.6	1.6	0.94	1.3
	50	16	85	38	21	69	16	13	28

10

20

30

## 【 0 1 1 2 】

表 4 : コホート 1 ( R I F L E ステージ R に達しているが、R をを超えて進行しなかった患者 ) およびコホート 2 ( R I F L E ステージ I または F に達した患者 ) からステージ R に達する 1 2 時間以内に収集したマーカーレベルの比較。インシュリン様増殖因子 結合タンパク質 7 およびメタロプロテイナーゼ阻害剤 2 は、尿の中で測定した。

【表 182】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	109	129	112	142	114	139
平均値	118	165	131	180	129	167
標準偏差	76.3	105	86.9	127	85.6	99.9
p (t - 検定)		6.4E-7		0.0056		1.7E-4
最小値	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
最大値	453	545	340	545	469	600
n (試料)	191	207	79	72	177	174
n (患者)	191	207	79	72	177	174

【表 1 8 3】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.63	0.61	0.61
SE	0.028	0.046	0.030
p	4.1E-6	0.021	2.0E-4
n コホート 1	191	79	177
n コホート 2	207	72	174
カットオフ 1	95.8	97.7	98.3
Sens 1	70%	71%	70%
Spec 1	47%	44%	40%
カットオフ 2	76.9	74.9	79.8
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	35%	32%	32%
カットオフ 3	54.4	46.8	61.9
Sens 3	90%	90%	90%
Spec 3	22%	16%	20%
カットオフ 4	143	154	147
Sens 4	45%	44%	46%
Spec 4	70%	71%	70%
カットオフ 5	163	196	168
Sens 5	40%	39%	40%
Spec 5	80%	81%	80%
カットオフ 6	212	281	262
Sens 6	30%	19%	20%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	2.0	1.6	1.6
p 値	0.019	0.29	0.11
95% CI の	1.1	0.65	0.90
OR Quart2	3.5	4.1	3.0
OR Quart 3	1.1	1.1	1.3
p 値	0.66	0.88	0.39
95% CI の	0.64	0.42	0.71
OR Quart3	2.0	2.7	2.4
OR Quart 4	4.3	2.8	3.9
p 値	1.6E-6	0.030	2.3E-5
95% CI の	2.4	1.1	2.1
OR Quart4	7.9	7.2	7.3

10

20

30

40

【表 184】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	4.66	6.15	4.65	6.53	5.19	6.34
平均値	5.37	8.66	5.72	11.3	5.87	8.60
標準偏差	3.85	13.9	5.02	23.1	3.72	11.4
p ( t - 検定 )		0.0017		0.038		0.0027
最小値	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20	1.20
最大値	38.6	182	38.6	182	28.4	140
n ( 試料 )	191	207	79	72	177	174
n ( 患者 )	191	207	79	72	177	174



【表 185】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.63	0.62	0.60
SE	0.028	0.046	0.030
p	4.9E-6	0.0099	6.0E-4
n コホート 1	191	79	177
n コホート 2	207	72	174
カットオフ 1	4.05	3.93	4.19
Sens 1	70%	71%	70%
Spec 1	39%	41%	37%
カットオフ 2	3.58	2.91	3.72
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	34%	22%	31%
カットオフ 3	2.56	1.76	2.94
Sens 3	90%	90%	90%
Spec 3	19%	11%	21%
カットオフ 4	6.59	6.72	7.10
Sens 4	45%	50%	41%
Spec 4	70%	71%	70%
カットオフ 5	7.27	7.59	7.87
Sens 5	42%	42%	39%
Spec 5	80%	81%	80%
カットオフ 6	8.80	9.14	10.2
Sens 6	31%	26%	23%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	1.4	0.77	1.4
p 値	0.22	0.57	0.32
95% CI の	0.81	0.30	0.75
OR Quart2	2.5	1.9	2.5
OR Quart 3	1.3	0.95	1.2
p 値	0.39	0.92	0.48
95% CI の	0.73	0.38	0.68
OR Quart3	2.3	2.4	2.3
OR Quart 4	4.6	2.8	3.3
p 値	7.6E-7	0.030	1.4E-4
95% CI の	2.5	1.1	1.8
OR Quart4	8.5	7.3	6.2

10

20

30

40

【表 186】

重量調節した尿排出量

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.487	0.375	0.567	0.523	0.418	0.309
平均値	0.924	0.516	1.03	0.803	0.745	0.406
標準偏差	1.42	0.701	1.34	0.980	1.22	0.580
p (t - 検定)		3.1E-4		0.26		0.0011
最小値	1.00E-5	1.00E-5	0.119	1.00E-5	1.00E-5	1.00E-5
最大値	10.6	6.00	8.93	6.00	10.6	4.67
n (試料)	183	205	71	68	176	171
n (患者)	183	205	71	68	176	171

【表 1 8 7】

	登録時		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
AUC	0.36	0.45	0.33
SE	0.028	0.049	0.029
p	1.7E-7	0.35	1.7E-9
n コホート 1	183	71	176
n コホート 2	205	68	171
カットオフ 1	0.244	0.414	0.204
Sens 1	70%	71%	70%
Spec 1	13%	30%	11%
カットオフ 2	0.197	0.306	0.141
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	9%	18%	7%
カットオフ 3	0.112	0.147	0.0753
Sens 3	90%	91%	91%
Spec 3	4%	6%	4%
カットオフ 4	0.787	0.912	0.612
Sens 4	13%	25%	10%
Spec 4	70%	70%	70%
カットオフ 5	1.08	1.12	0.833
Sens 5	10%	22%	6%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	1.72	2.55	1.28
Sens 6	2%	3%	4%
Spec 6	90%	90%	90%
OR Quart 2	2.0	0.79	2.9
p 値	0.021	0.63	0.0012
95% CI の	1.1	0.31	1.5
OR Quart2	3.5	2.0	5.5
OR Quart 3	2.1	1.3	3.3
p 値	0.0099	0.63	2.5E-4
95% CI の	1.2	0.49	1.7
OR Quart3	3.8	3.2	6.3
OR Quart 4	3.8	1.1	6.8
p 値	1.2E-5	0.91	1.7E-8
95% CI の	2.1	0.41	3.5
OR Quart4	6.8	2.7	13

10

20

30

40

【表 188】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 / (重量調節した尿排出量)

	sCr または UO		sCr のみ		UO のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	203	425	175	328	274	522
平均値	309000	481000	281	398000	476000	528000
標準偏差	2320000	2930000	319	3250000	3100000	2670000
p (t - 検定)		0.53		0.31		0.87
最小値	1.89	4.09	2.58	4.09	1.89	4.28
最大値	2.49E7	2.66E7	1980	2.66E7	2.66E7	2.50E7
n (試料)	182	203	70	67	174	170
n (患者)	182	203	70	67	174	170

【表 189】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.68	0.60	0.68
SE	0.027	0.048	0.029
p	5.3E-11	0.041	2.2E-10
n コホート 1	182	70	174
n コホート 2	203	67	170
カットオフ 1	225	126	282
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	53%	40%	52%
カットオフ 2	148	80.5	209
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	40%	26%	42%
カットオフ 3	77.2	44.9	127
Sens 3	90%	91%	90%
Spec 3	23%	14%	29%
カットオフ 4	334	317	397
Sens 4	56%	52%	58%
Spec 4	70%	70%	70%
カットオフ 5	452	498	601
Sens 5	46%	28%	47%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	782	565	1000
Sens 6	31%	27%	26%
Spec 6	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.9	1.1	2.1
p 値	0.028	0.81	0.018
95% CI の	1.1	0.43	1.1
OR Quart2	3.5	3.0	4.0
OR Quart 3	2.4	1.6	3.0
p 値	0.0038	0.33	7.6E-4
95% CI の	1.3	0.62	1.6
OR Quart3	4.3	4.2	5.6
OR Quart 4	7.1	1.9	6.3
p 値	1.7E-9	0.19	5.1E-8
95% CI の	3.8	0.73	3.3
OR Quart4	14	5.0	12

10

20

30

40

【表 190】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 / (重量調節した尿排出量)

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	8.67	17.9	7.13	11.6	11.9	22.5
平均値	12400	37100	12.0	19300	20400	40400
標準偏差	93800	267000	15.1	158000	136000	276000
p (t - 検定)		0.24		0.31		0.39
最小値	0.114	0.248	0.134	0.248	0.114	0.257
最大値	992000	3240000	108	1290000	1290000	3240000
n (試料)	182	203	70	67	174	170
n (患者)	182	203	70	67	174	170

【表 1 9 1】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.67	0.60	0.67
SE	0.027	0.048	0.029
p	3.1E-10	0.033	2.1E-9
n コホート 1	182	70	174
n コホート 2	203	67	170
カットオフ 1	9.90	5.76	12.5
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	55%	43%	52%
カットオフ 2	6.81	3.00	9.00
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	41%	20%	41%
カットオフ 3	3.85	1.53	6.04
Sens 3	90%	91%	90%
Spec 3	27%	9%	28%
カットオフ 4	16.4	14.7	20.8
Sens 4	55%	45%	52%
Spec 4	70%	70%	70%
カットオフ 5	22.1	17.6	26.7
Sens 5	42%	39%	44%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	34.3	24.5	43.3
Sens 6	29%	25%	28%
Spec 6	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.8	0.42	1.7
p 値	0.041	0.086	0.083
95% CI の	1.0	0.15	0.93
OR Quart2	3.3	1.1	3.3
OR Quart 3	2.7	1.0	2.7
p 値	9.7E-4	1.0	0.0022
95% CI の	1.5	0.39	1.4
OR Quart3	4.8	2.6	5.0
OR Quart 4	5.2	1.9	5.6
p 値	1.5E-7	0.19	2.3E-7
95% CI の	2.8	0.73	2.9
OR Quart4	9.6	5.1	11

10

20

30

40

【表 192】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	81.6	148	125	211	83.5	150
平均値	112	209	165	291	129	208
標準偏差	95.1	205	136	282	134	183
p (t-検定)		9.1E-9		7.6E-4		7.6E-6
最小値	10.0	9.20	17.2	9.20	10.0	13.5
最大値	494	1820	769	1820	1000	1120
n (試料)	185	204	74	71	174	171
n (患者)	185	204	74	71	174	171

10

【表 193】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.68	0.66	0.67
SE	0.027	0.045	0.029
p	4.3E-12	3.1E-4	3.9E-9
n コホート 1	185	74	174
n コホート 2	204	71	171
カットオフ 1	95.1	129	95.5
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	58%	51%	56%
カットオフ 2	67.2	96.0	70.5
Sens 2	80%	80%	80%
Spec 2	41%	36%	41%
カットオフ 3	45.3	59.3	53.5
Sens 3	90%	90%	90%
Spec 3	24%	23%	28%
カットオフ 4	121	202	131
Sens 4	59%	54%	58%
Spec 4	70%	70%	70%
カットオフ 5	163	253	176
Sens 5	45%	44%	41%
Spec 5	80%	81%	80%
カットオフ 6	230	343	292
Sens 6	31%	27%	21%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	1.7	1.6	1.7
p 値	0.079	0.33	0.083

20

30

40



	登録時		
	sCr または UO	sCr のみ	UO のみ
95% CI の	0.94	0.62	0.93
OR Quart2	3.0	4.3	3.3
OR Quart 3	2.8	3.2	2.8
p 値	6.2E-4	0.019	0.0014
95% CI の	1.5	1.2	1.5
OR Quart3	5.0	8.4	5.2
OR Quart 4	5.6	4.2	5.4
p 値	4.0E-8	0.0041	3.5E-7
95% CI の	3.0	1.6	2.8
OR Quart4	10	11	10

10

【表 194】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

	sCr または UO		sCr のみ		UO のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	3.89	6.25	5.59	8.79	4.07	6.62
平均値	4.99	11.9	7.45	18.6	5.73	11.5
標準偏差	4.69	28.4	8.51	45.9	5.63	21.8
p (t - 検定)		0.0011		0.043		8.6E-4
最小値	0.528	0.481	1.03	0.762	0.528	0.481
最大値	50.2	374	51.0	374	45.1	260
n (試料)	185	204	74	71	174	171
n (患者)	185	204	74	71	174	171

20

30

【表 195】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.68	0.66	0.66
SE	0.027	0.045	0.029
p	4.4E-11	4.1E-4	4.4E-8
n コホート 1	185	74	174
n コホート 2	204	71	171
カットオフ 1	4.07	5.00	4.41
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	54%	46%	56%
カットオフ 2	3.00	3.97	3.20
Sens 2	80%	80%	80%
Spec 2	36%	36%	36%
カットオフ 3	2.23	2.35	2.43
Sens 3	90%	90%	90%
Spec 3	20%	15%	25%
カットオフ 4	5.89	7.37	6.19
Sens 4	53%	58%	52%
Spec 4	70%	70%	70%
カットオフ 5	7.11	9.41	8.41
Sens 5	43%	46%	37%
Spec 5	80%	81%	80%
カットオフ 6	9.34	12.7	11.0
Sens 6	31%	34%	27%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	1.0	1.3	1.4
p 値	1.0	0.63	0.27
95% CI の	0.56	0.49	0.76
OR Quart2	1.8	3.3	2.7
OR Quart 3	2.2	1.3	2.7
p 値	0.0067	0.63	0.0014
95% CI の	1.2	0.49	1.5
OR Quart3	3.9	3.3	5.1
OR Quart 4	5.0	5.5	4.4
p 値	3.1E-7	9.7E-4	5.8E-6
95% CI の	2.7	2.0	2.3
OR Quart4	9.3	15	8.3

10

20

30

40

【表 196】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

	sCr または UO		sCr のみ		UO のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	180	473	210	400	206	569
平均値	214000	535000	373	339000	353000	879000
標準偏差	1550000	3220000	583	2760000	2320000	4770000
p (t - 検定)		0.23		0.33		0.20
最小値	1.35	3.00	2.35	4.75	1.35	3.00
最大値	1.52E7	3.25E7	4220	2.26E7	2.26E7	4.43E7
n (試料)	176	200	65	67	171	167
n (患者)	176	200	65	67	171	167

【表 197】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.71	0.65	0.70
SE	0.026	0.048	0.028
p	2.2E-15	0.0022	4.0E-13
n コホート 1	176	65	171
n コホート 2	200	67	167
カットオフ 1	206	161	273
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	57%	43%	65%
カットオフ 2	135	115	176
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	43%	37%	42%
カットオフ 3	90.1	53.3	95.7
Sens 3	90%	91%	90%
Spec 3	32%	20%	28%
カットオフ 4	273	411	347
Sens 4	64%	49%	65%
Spec 4	70%	71%	70%
カットオフ 5	429	524	605
Sens 5	52%	42%	48%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	813	828	1040
Sens 6	33%	28%	32%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	2.2	1.7	1.5
p 値	0.011	0.32	0.21
95% CI の	1.2	0.62	0.79
OR Quart2	4.0	4.5	2.9
OR Quart 3	3.5	2.1	3.3
p 値	5.2E-5	0.14	2.3E-4
95% CI の	1.9	0.79	1.8
OR Quart3	6.4	5.7	6.3
OR Quart 4	9.2	5.3	7.2
p 値	6.8E-11	0.0019	1.3E-8
95% CI の	4.7	1.9	3.6
OR Quart4	18	15	14

10

20

30

40

【表 198】

メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	7.38	17.9	8.49	16.6	10.6	22.1
平均値	8600	51300	16.2	16400	15300	67800
標準偏差	63000	420000	30.1	134000	105000	470000
p (t - 検定)		0.18		0.33		0.15
最小値	0.0807	0.180	0.122	0.288	0.0807	0.180
最大値	605000	5510000	229	1100000	1100000	5510000
n (試料)	176	200	65	67	171	167
n (患者)	176	200	65	67	171	167

【表 199】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.70	0.65	0.69
SE	0.027	0.048	0.029
p	6.5E-14	0.0024	1.2E-11
n コホート 1	176	65	171
n コホート 2	200	67	167
カットオフ 1	8.94	7.12	12.0
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	54%	46%	57%
カットオフ 2	5.98	4.49	7.82
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	44%	32%	42%
カットオフ 3	4.23	2.61	5.45
Sens 3	90%	91%	90%
Spec 3	33%	25%	33%
カットオフ 4	15.2	16.9	17.6
Sens 4	56%	48%	56%
Spec 4	70%	71%	70%
カットオフ 5	20.4	21.4	26.2
Sens 5	46%	40%	47%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	34.1	33.0	42.6
Sens 6	33%	30%	35%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	2.1	1.3	2.4
p 値	0.018	0.62	0.0088
95% CI の	1.1	0.48	1.2
OR Quart2	3.7	3.4	4.5
OR Quart 3	2.7	1.0	2.5
p 値	0.0013	1.0	0.0047
95% CI の	1.5	0.37	1.3
OR Quart3	4.8	2.7	4.8
OR Quart 4	8.8	5.7	7.6
p 値	1.5E-10	0.0017	5.8E-9
95% CI の	4.5	1.9	3.8
OR Quart4	17	17	15

10

20

30

40

【表 200】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.522	0.729	0.522	0.976	0.584	0.758
平均値	0.801	1.86	0.947	2.72	0.961	2.07
標準偏差	0.922	3.75	1.13	6.11	1.13	6.49
p (t - 検定)		1.7E-4		0.012		0.025
最小値	0.0240	0.0240	0.0240	0.0270	0.0240	0.0240
最大値	5.38	39.1	6.28	39.1	7.75	83.9
n (試料)	191	207	79	72	177	174
n (患者)	191	207	79	72	177	174

【表 2 0 1】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.64	0.62	0.61
SE	0.028	0.046	0.030
p	9.5E-7	0.0073	1.2E-4
n コホート 1	191	79	177
n コホート 2	207	72	174
カットオフ 1	0.421	0.413	0.451
Sens 1	70%	71%	70%
Spec 1	46%	47%	43%
カットオフ 2	0.299	0.214	0.333
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	35%	25%	32%
カットオフ 3	0.157	0.133	0.187
Sens 3	90%	90%	90%
Spec 3	23%	18%	22%
カットオフ 4	0.951	1.04	1.04
Sens 4	45%	49%	45%
Spec 4	70%	71%	70%
カットオフ 5	1.17	1.54	1.39
Sens 5	43%	42%	39%
Spec 5	80%	81%	80%
カットオフ 6	2.03	2.58	2.23
Sens 6	30%	24%	26%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	2.0	0.77	2.2
p 値	0.019	0.57	0.012
95% CI の	1.1	0.30	1.2
OR Quart2	3.5	1.9	4.0
OR Quart 3	1.2	1.1	1.2
p 値	0.56	0.90	0.57
95% CI の	0.67	0.43	0.65
OR Quart3	2.1	2.6	2.2
OR Quart 4	5.0	2.5	3.9
p 値	2.0E-7	0.052	2.4E-5
95% CI の	2.7	0.99	2.1
OR Quart4	9.2	6.4	7.2

10

20

30

40



【表 202】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテインナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.405	0.934	0.581	1.21	0.477	1.00
平均値	0.757	2.56	1.26	4.20	0.991	2.92
標準偏差	0.990	6.67	2.12	10.7	1.51	12.1
p (t - 検定)		3.1E-4		0.022		0.037
最小値	0.0120	0.0152	0.0206	0.0152	0.0120	0.0168
最大値	5.77	64.2	15.7	64.2	11.5	156
n (試料)	185	204	74	71	174	171
n (患者)	185	204	74	71	174	171

【表 2 0 3】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.67	0.65	0.66
SE	0.027	0.045	0.029
p	1.1E-10	7.1E-4	8.7E-8
n コホート 1	185	74	174
n コホート 2	204	71	171
カットオフ 1	0.387	0.594	0.430
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	50%	51%	48%
カットオフ 2	0.268	0.290	0.298
Sens 2	80%	80%	80%
Spec 2	39%	34%	36%
カットオフ 3	0.141	0.130	0.202
Sens 3	90%	90%	90%
Spec 3	23%	15%	26%
カットオフ 4	0.732	1.14	0.800
Sens 4	53%	55%	56%
Spec 4	70%	70%	70%
カットオフ 5	1.09	1.77	1.28
Sens 5	45%	42%	43%
Spec 5	80%	81%	80%
カットオフ 6	1.98	2.78	2.85
Sens 6	31%	35%	23%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	2.5	1.4	1.8
p 値	0.0025	0.47	0.062
95% CI の	1.4	0.55	0.97
OR Quart2	4.5	3.7	3.3
OR Quart 3	2.5	1.8	2.3
p 値	0.0025	0.23	0.0092
95% CI の	1.4	0.69	1.2
OR Quart3	4.5	4.6	4.2
OR Quart 4	6.2	5.4	4.1
p 値	9.2E-9	9.9E-4	1.1E-5
95% CI の	3.3	2.0	2.2
OR Quart4	12	15	7.8

10

20

30

40

【表 204】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 / (重量調節した尿排出量)

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.988	2.68	0.795	1.97	1.48	3.87
平均値	2190	5240	2.00	5130	4260	4590
標準偏差	19800	37400	3.51	42000	32900	31600
p (t - 検定)		0.33		0.31		0.93
最小値	0.00227	0.00514	0.00310	0.00610	0.00227	0.00514
最大値	247000	344000	25.3	344000	344000	335000
n (試料)	182	203	70	67	174	170
n (患者)	182	203	70	67	174	170

【表 205】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.67	0.61	0.67
SE	0.027	0.048	0.029
p	3.0E-10	0.019	9.2E-9
n コホート 1	182	70	174
n コホート 2	203	67	170
カットオフ 1	1.05	0.424	1.34
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	52%	30%	48%
カットオフ 2	0.522	0.252	0.827
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	35%	24%	37%
カットオフ 3	0.222	0.0801	0.395
Sens 3	90%	91%	90%
Spec 3	22%	10%	26%
カットオフ 4	2.20	2.20	2.91
Sens 4	53%	46%	55%
Spec 4	70%	70%	70%
カットオフ 5	3.16	3.11	4.34
Sens 5	48%	40%	46%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	5.82	4.35	8.21
Sens 6	34%	31%	32%
Spec 6	90%	90%	90%
OR Quart 2	1.4	0.47	2.1
p 値	0.24	0.14	0.020
95% CI の	0.79	0.17	1.1
OR Quart2	2.5	1.3	3.9
OR Quart 3	1.6	1.1	1.7
p 値	0.11	0.81	0.085
95% CI の	0.90	0.43	0.93
OR Quart3	2.8	2.9	3.2
OR Quart 4	6.0	2.5	6.0
p 値	3.0E-8	0.073	1.1E-7
95% CI の	3.2	0.92	3.1
OR Quart4	11	6.5	12

10

20

30

40

【表 206】

インシュリン様増殖因子 - 結合タンパク質 7 × メタロプロテイナーゼ阻害剤 2 × 血清クレアチニン / (重量調節した尿排出量)

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.874	3.05	0.932	2.68	1.15	3.95
平均値	1490	6420	2.71	4370	3240	7220
標準偏差	12700	46100	6.92	35700	25700	47100
p (t - 検定)		0.17		0.33		0.33
最小値	0.00161	0.00360	0.00282	0.00707	0.00161	0.00360
最大値	151000	435000	53.9	292000	292000	435000
n (試料)	176	200	65	67	171	167
n (患者)	176	200	65	67	171	167

【表 2 0 7】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.70	0.64	0.69
SE	0.027	0.048	0.029
p	2.1E-13	0.0029	4.4E-11
n コホート 1	176	65	171
n コホート 2	200	67	167
カットオフ 1	0.961	0.748	1.39
Sens 1	70%	70%	70%
Spec 1	54%	43%	55%
カットオフ 2	0.541	0.320	0.663
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	41%	25%	39%
カットオフ 3	0.272	0.135	0.378
Sens 3	90%	91%	90%
Spec 3	28%	14%	28%
カットオフ 4	1.67	2.53	2.50
Sens 4	60%	54%	57%
Spec 4	70%	71%	70%
カットオフ 5	3.05	3.09	4.20
Sens 5	50%	43%	49%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	6.12	5.01	8.34
Sens 6	36%	36%	35%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	1.6	0.69	1.5
p 値	0.14	0.45	0.22
95% CI の	0.87	0.26	0.79
OR Quart2	2.8	1.8	2.8
OR Quart 3	2.3	1.0	2.7
p 値	0.0056	1.0	0.0020
95% CI の	1.3	0.38	1.4
OR Quart3	4.1	2.6	5.1
OR Quart 4	7.6	3.8	5.7
p 値	1.5E-9	0.014	2.7E-7
95% CI の	4.0	1.3	2.9
OR Quart4	15	11	11

10

20

30

40

【表 208】

血清クレアチニン

	sCr または U0		sCr のみ		U0 のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	0.845	1.10	1.20	1.50	0.815	1.10
平均値	0.945	1.26	1.26	1.72	0.958	1.25
標準偏差	0.434	0.740	0.545	0.956	0.489	0.732
p (t - 検定)		4.2E-7		3.4E-4		1.3E-5
最小値	0.200	0.370	0.300	0.460	0.200	0.370
最大値	2.80	5.30	2.80	5.30	3.57	4.31
n (試料)	196	211	77	74	184	181
n (患者)	196	211	77	74	184	181

【表 209】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.63	0.65	0.62
SE	0.027	0.045	0.029
p	1.9E-6	0.0011	4.2E-5
n コホート 1	196	77	184
n コホート 2	211	74	181
カットオフ 1	0.790	1.15	0.740
Sens 1	71%	70%	70%
Spec 1	41%	47%	38%
カットオフ 2	0.690	0.890	0.660
Sens 2	80%	82%	80%
Spec 2	29%	25%	24%
カットオフ 3	0.530	0.790	0.510
Sens 3	90%	92%	91%
Spec 3	14%	21%	14%
カットオフ 4	1.06	1.50	1.04
Sens 4	52%	49%	51%
Spec 4	70%	71%	70%
カットオフ 5	1.26	1.60	1.30
Sens 5	41%	46%	36%
Spec 5	80%	81%	81%
カットオフ 6	1.51	2.10	1.60
Sens 6	27%	24%	24%
Spec 6	90%	91%	91%
OR Quart 2	0.91	0.53	0.69
p 値	0.73	0.20	0.22
95% CI の	0.52	0.21	0.38
OR Quart2	1.6	1.4	1.3
OR Quart 3	1.3	1.3	1.6
p 値	0.29	0.56	0.10
95% CI の	0.78	0.53	0.91
OR Quart3	2.3	3.3	2.9
OR Quart 4	3.3	3.7	2.6
p 値	7.1E-5	0.0087	0.0016
95% CI の	1.8	1.4	1.4
OR Quart4	5.8	9.7	4.8

10

20

30

40



【表 2 1 0】

血清クレアチニン（重量調節した尿排出量）

	sCr または UO		sCr のみ		UO のみ	
	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2	コホート 1	コホート 2
中央値	1.73	2.75	1.93	2.36	2.05	3.40
平均値	1530	4100	2.72	1250	2050	8260
標準偏差	10100	22700	2.96	10300	12000	43700
p (t-検定)		0.16		0.33		0.073
最小値	0.0673	0.150	0.102	0.144	0.0673	0.150
最大値	74000	170000	18.0	85000	85000	431000
n (試料)	177	202	66	68	173	168
n (患者)	177	202	66	68	173	168

【表 2 1 1】

	登録時		
	sCr または U0	sCr のみ	U0 のみ
AUC	0.68	0.62	0.68
SE	0.027	0.048	0.029
p	2.1E-11	0.017	1.7E-10
n コホート 1	177	66	173
n コホート 2	202	68	168
カットオフ 1	1.92	1.64	2.18
Sens 1	70%	71%	70%
Spec 1	54%	44%	54%
カットオフ 2	1.46	1.33	1.58
Sens 2	80%	81%	80%
Spec 2	41%	39%	38%
カットオフ 3	1.07	0.907	1.07
Sens 3	90%	91%	90%
Spec 3	32%	33%	24%
カットオフ 4	2.73	2.89	3.10
Sens 4	50%	43%	52%
Spec 4	70%	71%	71%
カットオフ 5	3.53	4.05	3.90
Sens 5	41%	34%	45%
Spec 5	80%	80%	80%
カットオフ 6	5.15	6.39	5.83
Sens 6	29%	19%	36%
Spec 6	90%	91%	90%
OR Quart 2	3.0	6.5	1.6
p 値	3.5E-4	6.0E-4	0.15
95% CI の	1.6	2.2	0.84
OR Quart2	5.5	19	3.0
OR Quart 3	3.0	2.9	2.0
p 値	3.5E-4	0.044	0.029
95% CI の	1.6	1.0	1.1
OR Quart3	5.5	8.4	3.7
OR Quart 4	7.3	5.0	6.2
p 値	1.2E-9	0.0026	6.8E-8
95% CI の	3.9	1.8	3.2
OR Quart4	14	14	12

【0 1 1 3】

当業者が本発明を行い、かつ使用するために、本発明を十分に詳細に記載し、実証したが、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な代替方法、変更、および改良が行われることは明らかである。本明細書に提供した実施例は、好ましい実施形態を代表するものであり、例示的であり、本発明の範囲に限定されるようには意図しない。当業者

10

20

30

40

50

は、その中での変更および他の使用を行うであろう。これらの変更は、本発明の趣旨に包含され、特許請求の範囲で定義される。

【0114】

本発明の範囲および趣旨から逸脱することなく、本明細書で開示される本発明に対して、様々な代替および変更を行うことができることを当業者は容易に理解するであろう。

【0115】

本明細書に記述した全ての特許文献および刊行物は、本発明が関係する分野の技術者のレベルを示す。個々の刊行物が、参照により、明確に、単独に組込まれることを示したのと同じ程度に、全ての特許文献および刊行物は、参照により本明細書に組込まれる。

【0116】

本明細書に適切に、説明として記載した本発明は、本明細書に明確に開示されない任意の要素または複数の要素、制限または複数の制限がない状態で実行され得る。したがって、例えば、本明細書の各場合において、「含む」、「基本的に～からなる」および「～からなる」という用語のいずれも、他の2つの用語のいずれかと置き換えられ得る。使用された用語および表現は、説明の用語として、制限なく使用される。示され、記載される特徴の全ての同等物またはその一部を排除するそのような用語および表現の使用は意図しないが、本発明の特許請求の範囲の中で、様々な変更が可能であることは理解される。したがって、本発明は、好ましい実施形態および任意の特徴によって明確に開示されるが、当業者は、本明細書に開示される概念の変更および変化を行うことが可能であり、かかる変更および変化は、添付の特許請求の範囲によって定義されるように、本発明の範囲に入ると考えられることは理解されるべきである。

【0117】

他の実施形態を、以下の特許請求の範囲に記載する。

10

20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 K 16/18	(2006.01)	C 0 7 K 16/18
C 0 7 K 14/47	(2006.01)	C 0 7 K 14/47
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	C 1 2 N 9/99

(72)発明者 アンダーバーグ, ジョセフ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 2 4 , エンシニータス, 4 7 0 ディレッジ コート

(72)発明者 グレイ, ジェフ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 7 5 , ソラーナ ビーチ, 4 1 7 ベイ メドウズ  
ウェイ

(72)発明者 マクファーソン, ポール  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 2 4 , エンシニータス, 1 4 4 9 エルバ コート

(72)発明者 ナカムラ, ケビン  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 0 7 , カーディフ バイ ザ シー, 2 4 0 9 ニュー  
キャッスル アベニュー

(72)発明者 カンプフ, ジェイムズ, パトリック  
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0 , サン ディエゴ, 5 8 8 2 ゲイブルウッド  
ウェイ

審査官 草川 貴史

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 5 7 4 4 ( W O , A 1 )  
特表 2 0 1 3 - 5 1 5 2 4 3 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )