(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113631923 A
(43)申请公布日 2021.11.09

(21)申请号 202080022905.2
(22)申请日 2020.03.23
(30)优先权数据
2019-055744 2019.03.22 JP
2019-057357 2019.03.25 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.09.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2020/012807 2020.03.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/196437 JA 2020.10.01
(71)申请人 镜株式会社
地址 日本大阪府
申请人 国立研究开发法人医药基盘·健康·营养研究所
(72)发明人 三田真史 池田达彦 木村友则
(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 马妮楠 段承恩
(51)Int.Cl.
G01N 33/15(2006.01)
G01N 33/493(2006.01)
G01N 33/50(2006.01)
G01N 33/68(2006.01)

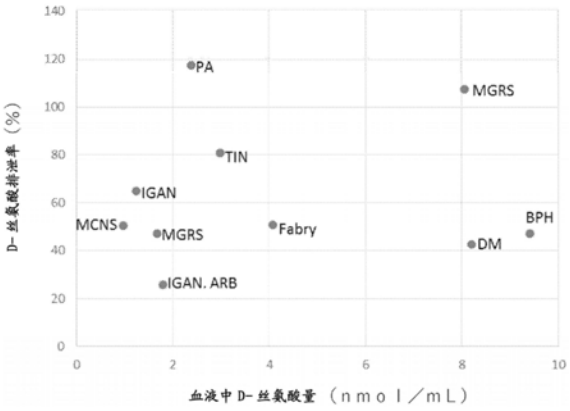
权利要求书5页 说明书21页 附图13页

(54)发明名称

辅助肾病况的评价的方法、肾病况的评价系统及肾病况的评价程序

(57)摘要

本发明提供以对象的肾脏中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺的重吸收和排泄的比例、与血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合作为指标的、辅助肾病况的评价的方法、肾病况的评价系统和肾病况的评价程序。此外，本发明也提供监测肾病况的方法和监测肾脏病的治疗效果的方法。



CN 113631923 A

1.一种辅助肾病况的评价的方法,其以对象的肾脏中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺的重吸收和排泄的比例、与血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合作为指标。

2.根据权利要求1所述的方法,所述比例为所述对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率即对象D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺的排泄率即对象D-天冬酰胺排泄率。

3.根据权利要求2所述的方法,所述D-丝氨酸的排泄率和/或D-天冬酰胺的排泄率使用来源于血液和/或尿的校正因子进行校正来算出。

4.根据权利要求3所述的方法,所述校正因子为选自肾小球滤过量、尿量中的1个或多个校正因子。

5.根据权利要求3所述的方法,所述校正因子为选自菊粉清除率、肌酸酐清除率中的1个或多个校正因子。

6.根据权利要求3所述的方法,所述校正因子为选自肌酸酐量、L-氨基酸量中的1个或多个校正因子。

7.根据权利要求3所述的方法,所述校正因子为L-丝氨酸和/或L-天冬酰胺。

8.根据权利要求2或3所述的方法,所述D-丝氨酸的排泄率由以下式子算出,

$$\text{D-丝氨酸的排泄率}(Fe_D\text{-}Ser)=\frac{U_{D-Ser}/P_{D-Ser}}{U_{Cre}/P_{Cre}}$$

式中,

U_{D-Ser}表示尿中的D-丝氨酸的量,

P_{D-Ser}表示血液中的D-丝氨酸的量,

U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量,

P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量;

和/或

所述D-天冬酰胺的排泄率由以下式子算出,

$$\text{D-天冬酰胺的排泄率}(Fe_D\text{-}Asn)=\frac{U_{D-Asn}/P_{D-Asn}}{U_{Cre}/P_{Cre}}$$

式中,

U_{D-Asn}表示尿中的D-天冬酰胺的量,

P_{D-Asn}表示血液中的D-天冬酰胺的量,

U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量,

P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。

9.根据权利要求2～8中任一项所述的方法,其包含下述工序:将第1对象坐标与第1基准进行比较,由所述第1对象坐标与所述第1基准的关系评价肾病况的工序,

所述第1对象坐标是将所述对象的所述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及所述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的,

所述第1基准由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率即非肾脏病对象D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺的排泄率即非肾脏病对象D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

10.根据权利要求9所述的方法,所述评价肾病况的工序是在所述第1对象坐标不包含

于所述第1基准的情况下，评价所述对象的肾脏病或其罹患风险，或预测肾脏病的诱发或预后。

11.根据权利要求10所述的方法，所述肾脏病为慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

12.根据权利要求9～11中任一项所述的方法，所述第1基准为所述非肾脏病坐标的标示的平均值±标准偏差×系数Z的范围。

13.根据权利要求12所述的方法，所述系数Z为1.0～3.0之间的值。

14.根据权利要求12或13所述的方法，所述系数Z为1.96。

15.一种辅助肾病况的评价的方法，由回归式与对象坐标的关联来辅助肾病况的评价，所述回归式是通过所述非肾脏病坐标的标示的回归分析而算出的。

16.根据权利要求2～8中任一项所述的方法，其包含下述工序：将第2对象坐标与第2基准进行比较，由所述第2对象坐标与所述第2基准的关系评价肾病况的工序，

所述第2对象坐标是将进行了对数变换的所述对象D-丝氨酸排泄率即对象D-丝氨酸LN排泄率和/或进行了对数变换的所述对象D-天冬酰胺排泄率即对象D-天冬酰胺LN排泄率以及进行了对数变换的所述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的，

所述第2基准由将多个非肾脏病对象的、进行了对数变换的向尿中的D-丝氨酸的排泄率即非肾脏病对象D-丝氨酸LN排泄率和/或D-天冬酰胺的排泄率即非肾脏病对象D-天冬酰胺LN排泄率以及进行了对数变换的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

17.根据权利要求16所述的方法，所述评价肾病况的工序是在所述第2对象坐标不包含于所述第2基准的情况下，评价所述对象的肾脏病或其罹患风险，或预测肾脏病的诱发或预后。

18.根据权利要求17所述的方法，所述肾脏病为慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

19.根据权利要求16～18中任一项所述的方法，所述第2基准为所述非肾脏病坐标的标示的平均值±标准偏差×系数Z的范围。

20.根据权利要求19所述的方法，所述系数Z为1.0～3.0之间的值。

21.根据权利要求19或20所述的方法，所述系数Z为1.96。

22.根据权利要求16所述的方法，所述第2基准距所述非肾脏病坐标的标示的平均值的距离为0.6以下。

23.一种辅助肾病况的评价的方法，由回归式与对象坐标的关联来辅助肾病况的评价，所述回归式是通过基于所述进行了对数变换的值的非肾脏病坐标的标示的回归直线而算出的，所述对象坐标基于进行了对数变换的值。

24.一种监测肾病况的方法，其中，经时地测定对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率即对象D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺的排泄率即对象D-天冬酰胺排泄率、以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，以所述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及所述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的变动作为指标。

25.根据权利要求24所述的方法，其监测由慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病引起的肾病况。

26.一种监测肾病况的治疗效果的方法，其中，经时地测定具有肾脏病的对象的、治疗介入前后的向尿中的D-丝氨酸的排泄率即对象D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺的排泄率即对象D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，以所述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及所述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的变动作为指标。

27.根据权利要求26所述的方法，所述肾脏病为慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病、或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

28.一种辅助肾病况的评价的方法，其以不能采集尿的对象的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量作为指标。

29.根据权利要求28所述的方法，其辅助由慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病引起的肾病况的评价。

30.一种辅助判定的方法，在对象的血液中D-丝氨酸量为9nmol/mL以上的情况下，设为系统性红斑狼疮。

31.一种评价系统，其特征在于，是包含存储部、输入部、分析测定部、数据处理部、和输出部的肾病况的评价系统，

存储部存储由输入部输入的阈值和向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺排泄率的算出式，

分析测定部对血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量进行定量，

数据处理部由包含进行了定量的血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的要素、和存储于存储部的D-丝氨酸的排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式算出生成的向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率，

数据处理部基于存储部所记载的阈值、与所述向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合的比较来评价肾病况，

输出部输出对象的肾病况的评价结果。

32.根据权利要求31所述的评价系统，所述D-丝氨酸排泄率为以下式子，

$$\text{D-丝氨酸的排泄率}\ (Fe_D\text{-}Ser) = \frac{U_{D\text{-}Ser} / P_{D\text{-}Ser}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

式中，

$U_{D\text{-}Ser}$表示尿中的D-丝氨酸的量，

$P_{D\text{-}Ser}$表示血液中的D-丝氨酸的量，

U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量；

和/或，

所述D-天冬酰胺排泄率的算出式为以下式子，

$$\text{D-天冬酰胺的排泄率 (Fe_D-Asn)} = \frac{U_{D\text{-}Asn} / P_{D\text{-}Asn}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

式中，

$U_{D\text{-}Asn}$表示尿中的D-天冬酰胺的量，

$P_{D\text{-}Asn}$表示血液中的D-天冬酰胺的量，

U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。

33.一种程序，是使包含输入部、输出部、数据处理部、和存储部的信息处理装置评价肾病况的程序，其包含用于使所述信息处理装置执行以下操作的指令：

使存储部存储由输入部输入的用于评价肾病况的阈值、向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺排泄率的算出式、和算出所需要的变量，

使存储部存储从所述输入部输入的、血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量以及向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率的算出所需要的变量，

使数据处理部调出预先存储于所述存储部的所述向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式、和存储于所述存储部的所述血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量以及所述变量，并代入到所述向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式，算出D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率；

使数据处理部基于存储于存储部的所述阈值、与所述向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合的比较来评价肾病况；

使输出部输出对象的肾病况的评价结果。

34.根据权利要求33所述的程序，所述D-丝氨酸排泄率的算出式为以下式子，

$$\text{D-丝氨酸的排泄率 (Fe_D-Ser)} = \frac{U_{D\text{-}Ser} / P_{D\text{-}Ser}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

式中，

$U_{D\text{-}Ser}$表示尿中的D-丝氨酸的量，

$P_{D\text{-}Ser}$表示血液中的D-丝氨酸的量，

U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量；

和/或，

所述D-天冬酰胺排泄率的算出式为以下式子，

$$\text{D-天冬酰胺的排泄率 (Fe_D-Asn)} = \frac{U_{D\text{-}Asn} / P_{D\text{-}Asn}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

式中，

$U_{D\text{-}Asn}$表示尿中的D-天冬酰胺的量，

$P_{D\text{-}Asn}$表示血液中的D-天冬酰胺的量，

U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。

辅助肾病况的评价的方法、肾病况的评价系统及肾病况的评价程序

技术领域

[0001] 本发明涉及辅助肾病况的评价的方法、肾病况的评价系统以及肾病况的评价程序。

背景技术

[0002] 肾脏为通过体内成分的排泄、吸收而维持生物体环境的稳态(homeostasis)的重要脏器,除了废物的排出、血压的调节、体液量/离子的调节以外还担负制造血液、骨的功能。作为表示肾功能的代表性的指标,有肾小球滤过量(Glomerular Filtration Rate:GFR)。肾小球滤过量表示1分钟通过肾小球从血液被滤过的液量,菊粉清除率的测定被认为是其国际标准(黄金标准)。然而,菊粉清除率的测定需要经2小时的菊粉的持续点滴、和多次的采尿和采血,被检者和实施者的负担大。因此,在日常临床中菊粉清除率的测定仅限于在生物体肾移植时的捐赠者那样的有限的状况下实施,被肌酸酐那样的其它标志物的测定所替代。此外,菊粉清除率在急性肾损伤那样的短时间肾病况变化的情况下应用困难。大量标志物的值与作为黄金标准的菊粉清除率等实际的肾小球滤过量的背离大,成为肾脏病的准确的诊断的阻碍。

[0003] 肌酸酐作为肾功能的指标而在临床现场中被通用测定。肌酸酐为肌肉的收缩所需要的肌酸的最终代谢物。在肝脏中生成的肌酸被引入到肌细胞,一部分被代谢而变为肌酸酐,经由血液向肾脏运送,被肾小球滤过后,不被肾小管重吸收而向尿中排泄。在肾小球滤过能力降低了的情况下排出被阻碍,留在血液中而数值上升从而成为尿毒素蓄积的有益的指标,因此被利用于肾功能的评价。然而,血液中的肌酸酐量如果GFR不降低50%以上则不显示明显的异常值,不能说是敏锐的标志物。

[0004] 半胱氨酸蛋白酶抑制剂C为从全身的有核细胞以一定的比例产生的分子量13.36kDa的蛋白质,全部被肾小球滤过后经过肾小管的重吸收而被肾脏分解,因此可以认为根据滤过量而从血液中被除去,血液中的量成为GFR的指标。然而,在肾功能高度降低时血液中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂C量的上升钝化,对于末期的肾脏病,准确的肾功能评价是困难的。

[0005] 如以上那样,能够充分应对不对被检者/患者造成大的负担,想要仅用能够以非侵入的方式采集的检体、血液在早期到末期的宽的范围中测定个别患者的准确的肾病况这样的临床现场的要求的生物标志物不存在。

[0006] 明确了以往被认为在哺乳类的生物体内不存在的D-氨基酸存在于各种组织,担负生理功能。示出了血液中的D-丝氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-谷氨酸、D-天冬氨酸的量在肾衰竭患者中变动,与肌酸酐相关,因此能够成为肾衰竭的标志物(非专利文献1、非专利文献2、非专利文献3、非专利文献4)。进一步,公开了选自D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-丙氨酸、D-天冬酰胺、D-别苏氨酸、D-谷氨酰胺、D-脯氨酸和D-苯丙氨酸中的氨基酸作为肾脏病的病况指标值(专利文献1)。此外,公开了尿中的D-丝氨酸、D-组氨酸、D-天冬酰胺、D-精氨酸、D-别-苏

氨酸、D-谷氨酸、D-丙氨酸、D-脯氨酸、D-缬氨酸、D-别-异亮氨酸、D-苯丙氨酸、D-赖氨酸通过肾损伤而敏锐地变动，将与这些氨基酸有关的参数作为肾脏病的病况指标值(专利文献2)。需要说明的是，近年来，作为肾脏病的标志物，开发出了尿中LFABP、血液中NGAL、尿中KIM-1等，但它们与肾小球滤过能力不相关。

[0007] 现有技术文献

[0008] 专利文献

[0009] 专利文献1:国际公开第2013/140785号

[0010] 专利文献2:日本专利第5740523号公报

[0011] 非专利文献

[0012] 非专利文献1:Fukushima,T.等,Biol.Pharm.Bull.18:1130(1995)

[0013] 非专利文献2:Nagata.Y Viva Origino Vol.18(No.2)(1990)第15回学術講演会講演要旨集

[0014] 非专利文献3:Ishida等,北里医学23:51～62(1993)

[0015] 非专利文献4:Yong Huang等,Biol.Pharm.Bull.21:(2)156-162(1998)

发明内容

[0016] 发明所要解决的课题

[0017] 期望与到现在为止已知的肾脏病标志物相比，在更宽的范围准确地评价/判定被检者的肾病况的方法。

[0018] 用于解决课题的手段

[0019] 本发明人等着眼于肾脏中的D-丝氨酸和D-天冬酰胺的滤过/重吸收/排泄的动态，解析了其排泄率与肾病况的关系，结果发现可获得有助于肾病况的评价/判定的新的病况信息，从而完成了本发明。

[0020] 因此，本发明涉及下述：

[0021] [1]一种辅助肾病况的评价的方法，其以对象的肾脏中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺的重吸收和排泄的比例、与血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合作为指标。

[0022] [2]根据项目1所述的方法，上述比例为上述对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(对象D-天冬酰胺排泄率)。

[0023] [3]根据项目2所述的方法，上述D-丝氨酸的排泄率和/或D-天冬酰胺的排泄率使用来源于血液和/或尿的校正因子进行校正来算出。

[0024] [4]根据项目3所述的方法，上述校正因子为选自肾小球滤过量、尿量中的1个或多个校正因子。

[0025] [5]根据项目3所述的方法，上述校正因子为选自菊粉清除率、肌酸酐清除率中的1个或多个校正因子。

[0026] [6]根据项目3所述的方法，上述校正因子为选自肌酸酐量、L-氨基酸量中的1个或多个校正因子。

[0027] [7]根据项目3所述的方法，上述校正因子为L-丝氨酸和/或L-天冬酰胺。

[0028] [8]根据项目2或3所述的方法，上述D-丝氨酸的排泄率由以下式子算出，

[0029] $$\text{D-丝氨酸的排泄率(Fe_D-Ser)} = \frac{U_{D-Ser} / P_{D-Ser}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0030] [式中，

[0031] U_{D-Ser}表示尿中的D-丝氨酸的量，

[0032] P_{D-Ser}表示血液中的D-丝氨酸的量，

[0033] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0034] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0035] 和/或

[0036] 上述D-天冬酰胺的排泄率由以下式子算出。

[0037] $$\text{D-天冬酰胺的排泄率(Fe_D-Asn)} = \frac{U_{D-Asn} / P_{D-Asn}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0038] [式中，

[0039] U_{D-Asn}表示尿中的D-天冬酰胺的量，

[0040] P_{D-Asn}表示血液中的D-天冬酰胺的量，

[0041] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0042] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0043] [9]根据项目2～8中任一项所述的方法，其包含下述工序：将第1对象坐标与第1基准进行比较，由上述第1对象坐标与上述第1基准的关系评价肾病况的工序，

[0044] 上述第1对象坐标是将上述对象的上述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及上述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上(plot)而得的，

[0045] 上述第1基准由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺排泄率)以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0046] [10]根据项目9所述的方法，上述评价肾病况的工序是在上述第1对象坐标不包含于上述第1基准的情况下，评价上述对象的肾脏病或其罹患风险，或预测肾脏病的诱发或预后。

[0047] [11]根据项目10所述的方法，上述肾脏病为慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

[0048] [12]根据项目9～11中任一项所述的方法，上述第1基准为上述非肾脏病坐标的标示(plot)的平均值±标准偏差×系数Z的范围。

[0049] [13]根据项目12所述的方法，上述系数Z为1.0～3.0之间的值。

[0050] [14]根据项目12或13所述的方法，上述系数Z为1.96。

[0051] [15]一种辅助肾病况的评价的方法，由回归式与对象坐标的关联来辅助肾病况的评价，所述回归式是通过上述非肾脏病坐标的标示的回归分析而算出的。

[0052] [16]根据项目2～8中任一项所述的方法，其包含下述工序：将第2对象坐标与第2基准进行比较，由上述第2对象坐标与上述第2基准的关系评价肾病况的工序，

[0053] 上述第2对象坐标是将进行了对数变换的上述对象D-丝氨酸排泄率(对象D-丝氨

酸LN排泄率)和/或进行了对数变换的上述对象D-天冬酰胺排泄率(对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的上述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的，

[0054] 上述第2基准由将多个非肾脏病对象的、进行了对数变换的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸LN排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0055] [17]根据项目16所述的方法，上述评价肾病况的工序是在上述第2对象坐标不包含于上述第2基准的情况下，评价上述对象的肾脏病或其罹患风险，或预测肾脏病的诱发或预后。

[0056] [18]根据项目17所述的方法，上述肾脏病为慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

[0057] [19]根据项目16～18中任一项所述的方法，上述第2基准为上述非肾脏病坐标的标示的平均值±标准偏差×系数Z的范围。

[0058] [20]根据项目19所述的方法，上述系数Z为1.0～3.0之间的值。

[0059] [21]根据项目19或20所述的方法，上述系数Z为1.96。

[0060] [22]根据项目16所述的方法，上述第2基准距上述非肾脏病坐标的标示的平均值的距离为0.6以下。

[0061] [23]一种辅助肾病况的评价的方法，由回归式与对象坐标的关联来辅助肾病况的评价，所述回归式是通过基于上述进行对数变换而得的值的非肾脏病坐标的标示的回归直线而算出的，所述对象坐标基于进行对数变换而得的值。

[0062] [24]一种监测肾病况的方法，其中，经时地测定对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(对象D-天冬酰胺排泄率)、以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，以上述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及上述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的变动作为指标。

[0063] [25]根据项目24所述的方法，其监测由慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病引起的肾病况。

[0064] [26]一种监测肾病况的治疗效果的方法，其中，经时地测定具有肾脏病的对象的、治疗介入前后的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(对象D-天冬酰胺排泄率)以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，以上述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及上述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的变动作为指标。

[0065] [27]根据项目26所述的方法，上述肾脏病为慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病、或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

[0066] [28]一种辅助肾病况的评价的方法，其以不能采集尿的对象的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量作为指标。

[0067] [29]根据项目28所述的方法，其辅助由慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾

病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病引起的肾病况的评价。

[0068] [30]一种辅助判定的方法，在对象的血液中D-丝氨酸量为9nmol/mL以上的情况下，设为系统性红斑狼疮。

[0069] [31]一种评价系统，其特征在于，是包含存储部、输入部、分析测定部、数据处理部、和输出部的肾病况的评价系统，

[0070] 存储部存储由输入部输入的阈值和向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺排泄率的算出式，

[0071] 分析测定部将血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量进行定量，

[0072] 数据处理部由包含进行了定量的血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的要素、和存储于存储部的D-丝氨酸的排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式算出生成的向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率，

[0073] 数据处理部基于存储部所记载的阈值、与上述向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合的比较来评价肾病况，

[0074] 输出部输出对象的肾病况的评价结果。

[0075] [32]根据项目31所述的评价系统，上述D-丝氨酸排泄率为以下式子，

[0076] $$\text{D-丝氨酸的排泄率 (Fe_D-Ser)} = \frac{U_{D-Ser} / P_{D-Ser}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0077] [式中，

[0078] U_{D-Ser}表示尿中的D-丝氨酸的量，

[0079] P_{D-Ser}表示血液中的D-丝氨酸的量，

[0080] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0081] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0082] 和/或，

[0083] 上述D-天冬酰胺排泄率的算出式为以下式子。

[0084] $$\text{D-天冬酰胺的排泄率 (Fe_D-Asn)} = \frac{U_{D-Asn} / P_{D-Asn}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0085] [式中，

[0086] U_{D-Asn}表示尿中的D-天冬酰胺的量，

[0087] P_{D-Asn}表示血液中的D-天冬酰胺的量，

[0088] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0089] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0090] [33]一种程序，是使包含输入部、输出部、数据处理部、和存储部的信息处理装置评价肾病况的程序，其包含用于使上述信息处理装置执行以下操作的指令：

[0091] 使存储部存储由输入部输入的用于评价肾病况的阈值、向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺排泄率的算出式、和算出所需要的变量，

[0092] 使存储部存储由上述输入部输入的、血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或

D-天冬酰胺量以及向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率的算出所需要的变量，

[0093] 使数据处理部调出预先存储于上述存储部的上述向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式、和存储于上述存储部的上述血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量以及上述变量，并代入到上述向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式，算出D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率；

[0094] 使数据处理部基于存储于存储部的上述阈值、与上述向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合的比较来评价肾病况；

[0095] 使输出部输出对象的肾病况的评价结果。

[0096] [34]根据项目33所述的程序，上述D-丝氨酸排泄率的算出式为以下式子，

[0097] $$\text{D-丝氨酸的排泄率}(Fe_D\text{-}Ser)=\frac{U_{D\text{-}Ser}/P_{D\text{-}Ser}}{U_{Cre}/P_{Cre}}$$

[0098] [式中，

[0099] $U_{D\text{-}Ser}$表示尿中的D-丝氨酸的量，

[0100] $P_{D\text{-}Ser}$表示血液中的D-丝氨酸的量，

[0101] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0102] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0103] 和/或，

[0104] 上述D-天冬酰胺排泄率的算出式为以下式子。

[0105] $$\text{D-天冬酰胺的排泄率}\ (Fe_D\text{-}Asn)=\frac{U_{D\text{-}Asn}/P_{D\text{-}Asn}}{U_{Cre}/P_{Cre}}$$

[0106] [式中，

[0107] $U_{D\text{-}Asn}$表示尿中的D-天冬酰胺的量，

[0108] $P_{D\text{-}Asn}$表示血液中的D-天冬酰胺的量，

[0109] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0110] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0111] 发明的效果

[0112] 本发明的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺在肾脏中的动态(重吸收、排泄率)的解析与到现在为止已知的肾脏病标志物相比，提供在更宽的范围准确地判定被检者的肾病况的方法。

附图说明

[0113] 图1为非肾脏病对象的D-丝氨酸排泄率和D-天冬酰胺排泄率、和其对数值。

[0114] 图2为肾脏病对象的D-丝氨酸排泄率和D-天冬酰胺排泄率、和其对数值。

[0115] 图3为由在对象中测定的血液中和尿中的D-丝氨酸量和肌酸酐量算出的D-丝氨酸排泄率的对数的直方图。

[0116] 图4为在非肾脏病被检者和肾脏病患者中测定的血液中的D-丝氨酸量和D-丝氨酸排泄率的对数的标示图。

[0117] 图5为由在对象中测定的血液中和尿中的D-天冬酰胺量和肌酸酐量算出的D-天冬酰胺排泄率的对数的直方图。

[0118] 图6为在非肾脏病被检者和肾脏病患者中测定的血液中的D-天冬酰胺量和D-天冬酰胺排泄率的对数的标示图。

[0119] 图7为在非肾脏病被检者和肾脏病患者中测定的血液中的D-丝氨酸量和D-丝氨酸排泄率的对数的标示图。

[0120] 图8为在非肾脏病被检者和肾脏病患者中测定的血液中的D-天冬酰胺量和D-天冬酰胺排泄率的对数的标示图。

[0121] 图9为显示系统性红斑狼疮患者的治疗、用药内容和其经过的图。

[0122] 图10为将系统性红斑狼疮患者的、在治疗介入前后经时地测定的血液中的D-丝氨酸量和D-丝氨酸排泄率标于图上的图。

[0123] 图11显示本发明的肾病况的评价系统的构成图。

[0124] 图12为显示用于通过本发明的程序评价肾病况的动作的例子的流程图。

[0125] 图13为在被诊断为具有肾脏病的患者中测定的血液中的D-丝氨酸量和D-丝氨酸排泄率的标示图。

具体实施方式

[0126] 本发明涉及采用D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺在肾脏中的动态(重吸收、排泄)的解析的肾病况的判定方法。本发明人等发现D-丝氨酸和D-天冬酰胺在肾脏中的动态(重吸收、排泄)分别反映肾病况,可以用于对象的肾病况的判定。因此,本发明可以为采用D-丝氨酸在肾脏中的动态(重吸收、排泄)的解析的肾病况的判定方法,也可以为采用D-天冬酰胺在肾脏中的动态(重吸收、排泄)的解析的肾病况的判定方法,也可以为采用D-丝氨酸和D-天冬酰胺在肾脏中的动态(重吸收、排泄)的解析的肾病况的判定方法。虽然也可以使用D-丝氨酸或D-天冬酰胺在肾脏中的动态(重吸收、排泄)的各自的解析结果,来判定肾病况,但通过使用D-丝氨酸和D-天冬酰胺在肾脏中的动态(重吸收、排泄)的两者的解析结果,从而评价精度变高,此外,也能够进行假阴性和假阳性的判定。

[0127] 在本说明书中,“第1”“第2”・・・等术语为了将1个要素与其它要素区分而使用,例如,也可以将第1要素表达为第2要素,同样地将第2要素表达为第1要素,由此并不超出本发明的范围。

[0128] 在本说明书中,“对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率”有时表述为“对象D-丝氨酸排泄率”,此外,“非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率”有时表述为“非肾脏病对象D-丝氨酸排泄率”,即使分别相互替换也表示相同的含义。此外,在本说明书中,“对象的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率”有时表述为“对象D-天冬酰胺排泄率”,此外,“非肾脏病对象的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率”有时表述为“非肾脏病对象D-天冬酰胺排泄率”,即使分别相互替换也表示相同的含义。

[0129] 在本说明书中,“进行了对数变换的对象D-丝氨酸排泄率”有时表述为“对象D-丝氨酸LN排泄率”,此外,“将非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率进行对数变换而得

的值”有时表述为“非肾脏病对象D-丝氨酸LN排泄率”，即使分别相互替换也表示相同的含义。此外，在本说明书中，“进行了对数变换的对象D-天冬酰胺排泄率”有时表述为“对象D-天冬酰胺LN排泄率”，此外，“将非肾脏病对象的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率进行对数变换而得的值”有时表述为“非肾脏病对象D-天冬酰胺LN排泄率”，即使分别相互替换也表示相同的含义。

[0130] 在本说明书中，在简称为“对象”的情况下，无论肾脏病的有无，是指全部哺乳动物、优选人。在本说明书中，所谓“非肾脏病对象”，是指不具有肾脏病、或没有被诊断为肾脏病的对象，例如，优选为未罹患肾脏病和诱发肾损伤的其它疾病的对象。

[0131] 在一实施方案中，本发明提供以对象的肾脏中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺的重吸收和排泄的比例、与血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合作为指标的、辅助肾病况的评价的方法。D-丝氨酸和D-天冬酰胺的重吸收和排泄的比例可以通过对血液中的D-丝氨酸和D-天冬酰胺的量、和尿中的D-丝氨酸和D-天冬酰胺的量进行定量来分别算出。因此，在一实施方案中，本发明中的“对象的肾脏中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺的重吸收和排泄的比例”可以为“对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率”(“对象D-丝氨酸排泄率”)和/或“对象的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率”(“对象D-天冬酰胺排泄率”)。

[0132] 在本发明中，排泄率(excretion)为表示关于对象成分被肾小球滤过了的量之中，经过重吸收/分泌这样的肾小管的调节功能，何种程度被排泄到尿中的指标，除了比例、百分率以外，由任意单位表示。此外，通过采用校正因子的校正可以算出排除了水的重吸收、浓缩的影响的值，也有时表示为部分排泄率(fractionalexcretion:FE)。尿有时浓缩率不是一定的，因此可以使用校正尿的浓缩率的“校正因子”，校正对象的肾脏中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺的重吸收和排泄的比例。例如，在本发明的一实施方案中，对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率可以用来源于血液和/或尿的校正因子校正。排泄率最简单地由将尿中的对象成分量除以对象成分的肾小球滤过量的比例表示，计算可以使用通过菊粉清除率等而获得的肾小球滤过量、实际测量的尿量、血液中和/或尿中的对象成分量。D-氨基酸排泄率的算出可以使用尿中的L-氨基酸量(优选L-丝氨酸量和/或L-天冬酰胺)作为尿量校正因子。作为校正因子，可以使用由尿中的肌酸酐量、血液中的肌酸酐量算出的肌酸酐清除率，例如D-丝氨酸的排泄率由下述式子表示。可以对其乘以100而由百分率(%)表示。

[0133] D-丝氨酸的排泄率 $(Fe_D\text{-}Ser) = \dfrac{U_{D\text{-}Ser} / P_{D\text{-}Ser}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$

[0134] [式中，$U_{D\text{-}Ser}$表示尿中的D-丝氨酸的量，$P_{D\text{-}Ser}$表示血液中的D-丝氨酸的量，U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0135] 此外，例如D-天冬酰胺的排泄率由下述式子表示。可以对其乘以100而由百分率(%)表示。

[0136] D-天冬酰胺的排泄率 $(Fe_D\text{-}Asn) = \dfrac{U_{D\text{-}Asn} / P_{D\text{-}Asn}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$

[0137] [式中，$U_{D\text{-}Asn}$表示尿中的D-天冬酰胺的量，$P_{D\text{-}Asn}$表示血液中的D-天冬酰胺的量，U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0138] 在肾脏病中，为了判别是由脱水引起的、还是由肾损伤引起的，利用了钠部分排泄率。除此以外，钾部分排泄率、尿素氮部分排泄率也作为病况判定的指标而在临床中使用。一般而言，排泄率通过如果对象成分的摄取量、生物合成量多则尿中的排泄量增加，如果摄取量少，生物降解量多则降低这样的稳态的原则来理解。因此，掌管生物体内成分的主要的稳态的肾脏的损伤、病况变化能够对排泄率的变化带来影响。作为以往的肾脏病标志物的肌酸酐全部被排泄，半胱氨酸蛋白酶抑制剂C全部被重吸收，与此相对，可以认为D-丝氨酸和D-天冬酰胺与电解质同样地在肾小管中排泄和重吸收被严格地调节，想到了不是成为更敏锐且精度高的病况标志物吗。

[0139] 在本发明中，解析所使用的D-丝氨酸和D-天冬酰胺为作为构成蛋白质的氨基酸的L-丝氨酸和D-天冬酰胺的光学异构体。D-丝氨酸量和D-天冬酰胺量通过丝氨酸消旋酶、D-氨基酸氧化酶等代谢酶、转运体，而在各组织、体液中被严格地控制，另一方面，在发生了肾损伤的情况下血液中/尿中的D-丝氨酸量和D-天冬酰胺量变动。

[0140] 在本发明中所谓“血液中/尿中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量”，可以指特定的血液量/尿量中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，也可以由浓度表示。血液/尿中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量作为在被采集的血液/尿中，进行了离心分离、沉降分离、或用于分析的前处理的试样中的量而测定。因此，血液/尿中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量能够作为来源于被采集的全血、血清、血浆等血液的血液试样中的量、来源于全尿、除去了固体成分/蛋白质等的尿的尿试样中的量而测定。作为一例，在使用了HPLC的分析的情况下，规定量的血液/尿所包含的D-丝氨酸量在色谱图中表示，能够通过对峰的高度/面积/形状/大小与标准品的比较、采用校准的解析来定量。关于D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺浓度，通过与已知的样品的比较，能够测定血液/尿中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺浓度，作为血液/尿中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，可以使用血液/尿中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺浓度。此外，在酶法中，通过使用了标准品的标准曲线的定量解析，能够算出氨基酸浓度。

[0141] D和L-氨基酸量例如D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺以及L-丝氨酸和/或L-天冬酰胺量可以通过任意方法测定，例如可以通过使用了手性柱色谱法、酶法的测定、进一步使用识别氨基酸的光学异构体的单克隆抗体的免疫学方法来定量。本发明中的试样中的D-丝氨酸和L-丝氨酸量的测定可以使用本领域技术人员周知的任何方法实施。有例如，色谱法、酶法(Y.Nagata et al.,Clinical Science,73(1987),105.Analytical Biochemistry,150(1985),238.,A.D'Aniello et al.,Comparative Biochemistry and Physiology Part B,66(1980),319.Journal of Neurochemistry,29(1977),1053.,A.Berneman et al.,Journal of Microbial&Biochemical Technology,2(2010),139.,W.G.Gutheil et al.,Analytical Biochemistry,287(2000),196.,G.Molla et al.,Methods in Molecular Biology,794(2012),273.,T.Ito et al.,Analytical Biochemistry,371(2007),167.等)、抗体法(T.Ohgusu et al.,Analytical Biochemistry,357(2006),15.,等)、气相色谱法(GC)(H.Hasegawa et al.,Journal of Mass Spectrometry,46(2011),502.,M.C.Waldhier et al.,Analytical and Bioanalytical Chemistry,394(2009),695.,A.Hashimoto,T.Nishikawa et al.,FEBS Letters,296(1992),33.,H.Bruckner and A.Schieber,Biomedical Chromatography,15(2001),166.,M.Junge et al.,Chirality,19(2007),228.,M.C.Waldhier et al.,Journal of Chromatography A,1218(2011),

4537.等)、毛细管电泳法(CE)(H.Miao et al.,Analytical Chemistry,77(2005),7190.,D.L.Kirschner et al.,Analytical Chemistry,79(2007),736.,F.Kitagawa,K.Otsuka,Journal of Chromatography B,879(2011),3078.,G.Thorsen and J.Bergquist,Journal of Chromatography B,745(2000),389.等)、高效液相色谱法(HPLC)(N.Nimura and T.Kinoshita,Journal of Chromatography,352(1986),169.,A.Hashimoto et al.,Journal of Chromatography,582(1992),41.,H.Bruckner et al.,Journal of Chromatography A,666(1994),259.,N.Nimura et al.,Analytical Biochemistry,315(2003),262.,C.Muller et al.,Journal of Chromatography A,1324(2014),109.,S.Einarsson et al.,Analytical Chemistry,59(1987),1191.,E.Okuma and H.Abe,Journal of Chromatography B,660(1994),243.,Y.Gogami et al.,Journal of Chromatography B,879(2011),3259.,Y.Nagata et al.,Journal of Chromatography,575(1992),147.,S.A.Fuchs et al.,Clinical Chemistry,54(2008),1443.,D.Gordes et al.,Amino Acids,40(2011),553.,D.Jin et al.,Analytical Biochemistry,269(1999),124.,J.Z.Min et al.,Journal of Chromatography B,879(2011),3220.,T.Sakamoto et al.,Analytical and Bioanalytical Chemistry,408(2016),517.,W.F.Visser et al.,Journal of Chromatography A,1218(2011),7130.,Y.Xing et al.,Analytical and Bioanalytical Chemistry,408(2016),141.,K.Imai et al.,Biomedical Chromatography,9(1995),106.,T.Fukushima et al.,Biomedical Chromatography,9(1995),10.,R.J.Reischl et al.,Journal of Chromatography A,1218(2011),8379.,R.J.Reischl and W.Lindner,Journal of Chromatography A,1269(2012),262.,S.Karakawa et al.,Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,115(2015),123.,等)。

[0142] 本发明中的光学异构体的分离分析系统可以组合多个分离分析。更具体而言,通过使用光学异构体的分析方法,可以测定试样中的D-/L-氨基酸量,上述光学异构体的分析方法,其特征在于,包含下述步骤:将包含具有光学异构体的成分的试样与作为流动相的第一液体一起通过作为固定相的第一柱填充剂,将上述试样的上述成分分离的步骤;将上述试样的上述成分各自在多回路单元(multi-loop unit)中单独保持的步骤;将在上述多回路单元中被单独保持的上述试样的上述成分各自与作为流动相的第二液体一起通过流路而供给到作为固定相的具有光学活性中心的第二柱填充剂,将上述试样的成分各自所包含的上述光学异构体拆分的步骤;以及检测上述试样的成分各自所包含的上述光学异构体的步骤(日本专利第4291628号)。对于HPLC分析,有时预先用邻苯二甲醛(OPA)、4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并噁二唑(NBD-F)那样的荧光试剂将D-和L-氨基酸进行了衍生物化,或使用N-叔丁基氧基羰基-L-半胱氨酸(Boc-L-Cys)等进行非对映体化(浜濑健司和财津洁,分析化学,53卷,677-690(2004))。代替地,可以通过使用识别氨基酸的光学异构体的单克隆抗体例如与D-丝氨酸、L-丝氨酸、D-天冬酰胺、或L-天冬酰胺等特异性结合的单克隆抗体的免疫学方法来测定D-氨基酸。此外,在以D体和L体的合计量作为指标的情况下,不需要将D体和L体分离而分析,也可以在不区分D体和L体的情况下分析氨基酸。在该情况下也可以通过酶法、抗体法、GC、CE、HPLC进行分离和定量。

[0143] 血液中的D-丝氨酸量和D-天冬酰胺量与以往作为标志物的肌酸酐相比,与肾小球

滤过量强地相关。这是因为，由于血液的肌酸酐量强地受到肌肉量的影响，因此在体育选手、肢端肥大症的患者、大量摄取肉时显示高值，在神经肌肉疾病(肌肉萎缩症等)、瘦弱、长期卧床、虚弱、肌肉减少症、运动障碍综合征、具有截肢的患者、蛋白质摄取限制时显示低值，因此不能反映准确的肾功能。在没有有病结果的健康人中，血液中的D-丝氨酸量相对于总丝氨酸量保持在约1～2％这样的非常小的范围，与此对照，在尿中存在达到30～60％的量。有趣的是，与L-丝氨酸的约99％被肾小管重吸收不同，D-丝氨酸的约50～80％也被排泄。此外，在没有有病结果的健康人中，血液中的D-天冬酰胺量相对于总天冬酰胺量保持在约0.1～0.6％这样的非常小的范围，与此对照，在尿中存在达到20～50％的量。有趣的是，与L-天冬酰胺的约99％被肾小管重吸收不同，D-天冬酰胺的约50～80％也被排泄。

[0144] 在本发明中提倡的D-丝氨酸和D-天冬酰胺的排泄率与血液中的D-丝氨酸量和D-天冬酰胺量不同，与肾小球滤过量不相关可以通过手性氨基酸代谢组学、相关参数的多变量解析(OPLS)而显示。由于教导了丝氨酸和D-天冬酰胺的光学异构体各自在肾脏的肾小管中的重吸收被严格地控制了，因此在研究D-丝氨酸和D-天冬酰胺的生理学意义的目的下，为了解析非肾脏病被检者中的D-丝氨酸和D-天冬酰胺的排泄率，采用了15名健康志愿者作为调查总体。试验规程被国立研究开发法人医薬基盤・健康・栄養研究所中的伦理委员会承认，并且从全部被检者取得了书面的知情同意。非肾脏病被检者为平均年龄44，男性比例80％，平均身高1.70m，平均体重68.9kg，平均BSA1.80m^2，平均BMI22.6kg/m^2，平均血清肌酸酐0.75mg/dL的组。

[0145] 如果由被检者的血液/尿中D-丝氨酸和D-天冬酰胺的定量分析值使用下述式子则算出D-丝氨酸的平均排泄率为62.76％，其平均对数值为4.12，算出D-天冬酰胺的平均排泄率为64.12％，其平均对数值为4.16(图1)。

[0146] $$\text{D-丝氨酸的排泄率 (Fe_D-Ser)} = \frac{U_{D-Ser} / P_{D-Ser}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0147] [式中，U_{D-Ser}表示尿中的D-丝氨酸的量，P_{D-Ser}表示血液中的D-丝氨酸的量，U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0148] $$\text{D-天冬酰胺的排泄率 (Fe_D-Asn)} = \frac{U_{D-Asn} / P_{D-Asn}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0149] [式中，U_{D-Asn}表示尿中的D-天冬酰胺的量，P_{D-Asn}表示血液中的D-天冬酰胺的量，U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0150] 关于D-丝氨酸，将所得的对数值数据以6分位制作了直方图，结果观察到正态分布样的形状(图3)，因此对该数据实施Shapiro-Wilk正态性检验，获得了P＝0.395的值，因此不拒绝零假设，支持了为正态分布的可能性。因此，这些非肾脏病被检者的基准值根据平均值±1.96标准偏差算出为42.46～89.66％，其对数值算出为3.75～4.50，不在该范围内的对象可以辅助预测肾脏病、肾损伤的病况、其风险或预后。

[0151] 此外，关于D-天冬酰胺，将所得的对数值数据以6分位制作了直方图，结果观察到正态分布样的形状(图5)，因此对该数据实施Shapiro-Wilk正态性检验，获得了P＝0.243的值，因此不拒绝零假设，支持了为正态分布的可能性。因此，这些非肾脏病被检者的基准值根据平均值±1.96标准偏差算出为51.65～78.74％，其对数值算出为3.95～4.37，不在该

范围内的对象可以辅助预测肾脏病、肾脏病的病况、其风险或预后。

[0152] 血液中D-丝氨酸量和D-天冬酰胺量与肾小球滤过量强地相关，因此显示出通过其解析而可以应用于在日本腎臓学会ガイドライン(日本肾脏学会指导原则)中定义的慢性肾脏病(CKD)的重症度分类(G1～5)，但在其中加入尿中D-丝氨酸量进行解析的D-丝氨酸排泄率、加入尿中D-天冬酰胺量进行解析的D-天冬酰胺排泄率可以由与肾小球滤过量不相关这样的完全不同的机制来辅助肾病况的评价，因此在难以利用以往标志物的鉴别/病况/预后诊断方面的临床上的有用性高。

[0153] 在一实施方案中，本发明可以提供一种方法，其包含下述工序：将第1对象坐标与第1基准进行比较，由上述第1对象坐标与上述第1基准的关系评价肾病况的工序，

[0154] 上述第1对象坐标是将上述对象的上述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及上述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的，

[0155] 上述第1基准由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺排泄率)以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0156] 因此，例如，在上述发明的第1实施方案中，可以提供一种方法，其包含下述工序：将第1对象坐标与第1基准进行比较，由上述第1对象坐标与上述第1基准的关系评价肾病况的工序，

[0157] 上述第1对象坐标是将上述对象的上述对象D-丝氨酸排泄率以及上述血液中D-丝氨酸量标于图上而得的，

[0158] 上述第1基准由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸排泄率)以及血液中D-丝氨酸量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0159] 此外，例如，在上述发明的第2实施方案中，可以提供一种方法，其包含下述工序：将第1对象坐标与第1基准进行比较，由上述第1对象坐标与上述第1基准的关系评价肾病况的工序，

[0160] 上述第1对象坐标是将上述对象的上述对象D-天冬酰胺排泄率以及上述血液中D-天冬酰胺量标于图上而得的，

[0161] 上述第1基准由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺排泄率)以及血液中D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0162] 此外，为了评价肾病况，也可以将上述第1实施方案的方法与第2实施方案的方法并用，在该情况下，不仅肾病况的评价的精度提高，而且也可以判定假阳性和假阴性。

[0163] 在本说明书中，所谓“第1基准”，是由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺排泄率)以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的坐标(称为“非肾脏病坐标”。)算出的，是指为了评价对象的肾病况而使用的基准。在一实施方案中，能够在本发明中使用的第1基准可以由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸排泄率)以及血液中D-丝氨酸量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。此外，在一实施方案中，能够在本发明中使用的第1基准可以由将多个非肾脏病对象的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺排泄率)以及血液中D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。为了算出第1基准而采用的“非肾脏病对象”的数优选为对

于算出统计学上显著的基准而言充分的数，例如，在本发明中可以采用3、5、10、15、20、30、50、100或其以上的数。

[0164] 在本说明书中，所谓“第1对象坐标”，是指将评价肾病况的对象的、对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的坐标。例如，在一实施方案中，能够在本发明中使用的第1对象坐标可以为将评价肾病况的对象的、对象D-丝氨酸排泄率以及血液中D-丝氨酸量标于图上而得的坐标。此外，例如，在一实施方案中，能够在本发明中使用的第1对象坐标可以为将评价肾病况的对象的、对象D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-天冬酰胺量标于图上而得的坐标。在本发明中，可以通过将第1对象坐标与第1基准进行比较来评价对象的肾病况。

[0165] 在一实施方案中，本发明中的第1基准可以为非肾脏病坐标的标示的平均值±标准偏差×系数Z的范围。在本说明书中，“系数Z”为算出在统计学中使用的置信区间而使用的系数，例如，优选为1.0～3.0之间的值，更优选为1.96。此外，在一实施方案中，第1基准优选为0.4～0.9的范围。

[0166] 在一实施方案中，本发明所包含的评价肾病况的工序可以为在第1对象坐标不包含于第1基准的情况下，评价对象的肾脏病或其罹患风险，或预测肾脏病的诱发或预后。

[0167] 在一实施方案中，能够在本发明中评价的肾脏病可以为例如慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

[0168] 在其它实施方案中，本发明可以提供辅助肾病况的评价的方法，由通过非肾脏病坐标的标示的回归分析而算出的回归式、与对象坐标的关联来辅助肾病况的评价。通过解析对象的标示与回归式的坐标上的位置、距离，能够进行相对于非肾脏病患者的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺动态的变动评价。例如为排泄率轴如果向正侧变动则排泄增强，如果向负侧变动则重吸收增强的肾病况，距离越远离则可以判定其程度越大。

[0169] 在其它实施方案中，本发明可以提供一种方法，其包含以下工序：将第2对象坐标与第2基准进行比较，由上述第2对象坐标与上述第2基准的关系评价肾病况的工序，

[0170] 上述第2对象坐标是将进行了对数变换的对象D-丝氨酸排泄率(对象D-丝氨酸LN排泄率)和/或进行了对数变换的对象D-天冬酰胺排泄率(对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的，

[0171] 上述第2基准由将多个非肾脏病对象的、进行了对数变换的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸LN排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0172] 因此，例如，在上述发明的第1一实施方案中，可以提供一种方法，其包含下述工序：将第2对象坐标与第2基准进行比较，由上述第2对象坐标与上述第2基准的关系评价肾病况的工序，

[0173] 上述第2对象坐标是将进行了对数变换的对象D-丝氨酸排泄率(对象D-丝氨酸LN排泄率)以及进行了对数变换的上述血液中D-丝氨酸量标于图上而得的，

[0174] 上述第2基准由将多个非肾脏病对象的、进行了对数变换的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(非肾脏病对象D-丝氨酸LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-丝氨酸量标于

图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0175] 此外，例如，在上述发明的第2一实施方案中，本发明可以提供一种方法，其包含下述工序：将第2对象坐标与第2基准进行比较，由上述第2对象坐标与上述第2基准的关系评价肾病况的工序，

[0176] 上述第2对象坐标是将进行了对数变换的对象D-天冬酰胺排泄率(对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-天冬酰胺量标于图上而得的，

[0177] 上述第2基准由将多个非肾脏病对象的、进行了对数变换的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率(非肾脏病对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。

[0178] 此外，为了评价肾病况，也可以将上述第1实施方案的方法与第2实施方案的方法并用，在该情况下，不仅肾病况的评价的精度提高，而且也可以判定假阳性和假阴性。

[0179] 在本说明书中，所谓“进行对数变换而得的值”，是指将成为对象的值变换为对数的值，例如，可以为将成为对象的值变换为自然对数的值，也可以为常用对数等，使用任意的底而将成为对象的值进行了变换的值。

[0180] 在本说明书中，所谓“第2基准”，是由将进行了对数变换的对象D-丝氨酸排泄率(对象D-丝氨酸LN排泄率)和/或进行了对数变换的对象D-天冬酰胺排泄率(对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量标于图上而得的坐标(称为“非肾脏病坐标”。)算出的，是指为了评价对象的肾病况而使用的基准。在一实施方案中，能够在本发明中使用的第2基准可以由将进行了对数变换的对象D-丝氨酸排泄率(对象D-丝氨酸LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-丝氨酸量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。此外，在一实施方案中，能够在本发明中使用的第2基准可以由将进行了对数变换的对象D-天冬酰胺排泄率(对象D-天冬酰胺LN排泄率)以及进行了对数变换的血液中D-天冬酰胺量标于图上而得的非肾脏病坐标算出。为了算出第2基准而采用的“非肾脏病对象”的数优选为对于算出统计学上显著的基准而言充分的数，例如，在本发明中可以采用3、5、10、15、20、30、50、100或其以上的数。

[0181] 在一实施方案中，能够在本发明中使用的第2基准可以为非肾脏病坐标的标示的平均值±标准偏差×系数Z的范围。在该情况下，系数Z优选为1.0～3.0之间的值，更优选为1.96。此外，在一实施方案中，第2基准优选为3.5～5.0的范围。

[0182] 在一实施方案中，能够在本发明中使用的第2基准能够距非肾脏病坐标的标示的平均值的距离为0.6以下。

[0183] 在一实施方案中，本发明的评价肾病况的工序可以为在第2对象坐标不包含于第2基准的情况下，评价对象的肾脏病或其罹患风险，或预测肾脏病的诱发或预后。

[0184] 在其它实施方案中，本发明可以为辅助肾病况的评价的方法，由通过基于进行对数变换而得的值的非肾脏病坐标的标示的回归直线而算出的回归式、与基于进行对数变换而得的值的对象坐标的关联来辅助肾病态的评价。通过解析对象的标示与回归式的坐标上的位置、距离，能够进行相对于非肾脏病患者的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺动态的变动评价。例如为排泄率轴如果向正侧变动则排泄增强，如果向负侧变动则重吸收增强的肾病况，距离越远离则可以判定其程度越大。

[0185] 如果通过本发明的方法来判定病况，则可以基于其来确定治疗方针。可以根据各

病况而适当选择治疗方法，例如，可以一边经时地监测一边进行控制以使上述第1对象坐标或第2对象坐标落入到非肾脏对象的基准范围(例如，上述第1基准或第2基准的范围)。治疗介入中将生活习惯改善、饮食指导、血压管理、贫血管理、电解质管理、尿毒素管理、血糖值管理、免疫管理、和脂质管理等单独或组合指导。作为生活习惯改善，推荐禁烟和BMI值向小于25的减量等。作为饮食指导，进行减盐和蛋白质限制。其中特别是，关于血压管理、贫血管理、电解质管理、尿毒素管理、血糖值管理、免疫管理、脂质管理，可以通过用药进行治疗。作为血压管理，以成为130/80mmHg以下的方式管理，可以根据情况而给与高血压治疗药。作为高血压治疗药，可以使用利尿药(噻嗪系利尿药例如三氯噻嗪、苄基氢氯噻嗪、氢氯噻嗪、噻嗪系类似利尿药例如美替克仑、吲达帕胺、曲帕胺、美夫西特、髓袢利尿药例如呋塞米、保钾性利尿药/醛固酮拮抗剂例如氨苯蝶啶、螺内酯、依普利酮等)、钙拮抗剂(二氢吡啶系例如硝苯地平、氨氯地平、依福地平、西尼地平、尼卡地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平、巴尼地平、非洛地平、贝尼地平、马尼地平、阿折地平、阿雷地平、苯二氮䓬系、地尔硫䓬等)、血管紧张素转化酶抑制剂(卡托普利、依那普利、阿拉普利、地拉普利、西拉普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、替莫普利、喹那普利、群多普利、培哚普利特丁胺等)、血管紧张素受体拮抗剂(血管紧张素II受体拮抗剂例如氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦、奥美沙坦、厄贝沙坦、阿齐沙坦等)、交感神经阻断药(β阻断药例如阿替洛尔、比索洛尔、倍他洛尔、美托洛尔、醋丁洛尔、塞利洛尔、普萘洛尔、纳多洛尔、卡替洛尔、吲哚洛尔、尼普地洛、氨磺洛尔、阿罗洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、贝凡洛尔、乌拉地尔、特拉唑嗪、哌唑嗪、多沙唑嗪、布那唑嗪等)等。作为贫血治疗药，可以使用红细胞生成素制剂、铁剂、HIF-1抑制剂等。作为电解质调节剂，可以使用钙受体激动剂(西那卡塞、依特卡肽等)、磷吸附剂。作为尿毒素吸附剂，可以使用活性炭等。血糖值以Hba1c成为小于6.9％的方式管理，根据情况给与降血糖药。作为降血糖药，可以使用SGLT2抑制剂(伊格列净、达格列净、鲁格列净、托格列净、卡格列净、恩格列净等)、DPP4抑制剂(磷酸西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀、利格列汀、替格列汀、曲格列汀、拉格列汀、奥格列汀等)、磺酰脲药(甲苯磺丁脲、醋磺己脲、氯磺丙脲、格列吡脲、格列本脲、格列齐特、格列美脲等)、噻唑烷药(吡格列酮等)、双胍药(二甲双胍、丁福明等)、α-葡糖苷酶抑制剂(阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇等)、格列奈药(那格列胺、米格列奈、瑞格列奈等)胰岛素制剂、NRF2活化剂(甲基巴多索隆等)等。作为免疫管理，可以使用免疫抑制剂(类固醇类、他克莫司、抗CD20抗体、放线菌酮、霉酚酸酯(MMF)等)。对于脂质管理，以LDL-C成为小于120mg/dL的方式管理，根据情况可以使用脂质异常症治疗药例如他汀系药剂(罗舒伐他汀、匹伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀等)、贝特系药剂(氯贝丁酯、苯扎贝特、非诺贝特、克利贝特等)、烟酸衍生物(生育酚烟酸酯、尼可莫尔、戊四烟酯等)、胆固醇转运蛋白抑制剂(依折麦布等)、PCSK9抑制剂(依洛尤单抗等)EPA制剂等。任一药剂的剂型都可以为单剂也可以为合剂。根据肾功能的降低的程度，可以实施腹膜透析、血液透析、持续的血液滤过透析、血液分离(血浆交换、血浆吸附等)、肾移植那样的肾替代疗法。

[0186] 因此，在一实施方案中，本发明可以为一种监测肾病况的方法，其中，经时地测定对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(对象D-天冬酰胺排泄率)、以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，以上述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及上述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的变

动作为指标。例如，在一实施方案中，本发明可以为一种监测肾病况的方法，其中，经时地测定对象的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(对象D-丝氨酸排泄率)、和血液中D-丝氨酸量，以上述对象D-丝氨酸排泄率和上述血液中D-丝氨酸量的变动作为指标，例如，在一实施方案中，本发明可以为一种监测肾病况的方法，其中，经时地测定对象的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率(对象D-天冬酰胺排泄率)、和血液中D-天冬酰胺量，以上述对象D-天冬酰胺排泄率和上述血液中D-天冬酰胺量的变动作为指标，也可以为将两者组合而监测肾病况的方法。

[0187] 此外，在其它实施方案中，本发明可以为一种监测肾病况的治疗效果的方法，其中，经时地测定具有肾脏病的对象的、治疗介入前后的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(对象D-丝氨酸排泄率)和/或D-天冬酰胺的排泄率(对象D-天冬酰胺排泄率)以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量，以上述对象D-丝氨酸排泄率和/或对象D-天冬酰胺排泄率以及上述血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的变动作为指标。例如，在一实施方案中，本发明可以为一种监测肾病况的治疗效果的方法，其中，经时地测定具有肾脏病的对象的、治疗介入前后的向尿中的D-丝氨酸的排泄率(对象D-丝氨酸排泄率)和血液中D-丝氨酸量，以上述对象D-丝氨酸排泄率和上述血液中D-丝氨酸量的变动作为指标，例如，在一实施方案中，本发明可以为一种监测肾病况的治疗效果的方法，其中，经时地测定具有肾脏病的对象的、治疗介入前后的向尿中的D-天冬酰胺的排泄率(对象D-天冬酰胺排泄率)和血液中D-天冬酰胺量，以上述对象D-天冬酰胺排泄率和上述血液中D-天冬酰胺量的变动作为指标，也可以为将两者组合而监测肾病况的治疗效果的方法。

[0188] 通过使用本发明的方法，可以评价对象的肾脏病例如慢性肾脏病、骨髓瘤肾、糖尿病肾病、IgA肾病、间质性肾炎或多囊肾、或起因于系统性红斑狼疮、原发性醛固酮症、前列腺肥大症、法布里病、或微小病变型肾病综合征的肾脏病。

[0189] 在其它实施方案中，本发明提供一种辅助肾病况的评价的方法，其以不能采集尿的对象的血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量作为指标。在本说明书中，所谓“不能采集尿的对象”，是指例如，肾功能极端降低，肾替代疗法(透析、血浆交换、肾移植等)变得适应的慢性肾衰竭、急性肾衰竭的对象。

[0190] 在其它实施方案中，本发明提供一种辅助判定的方法，在对象的血液中D-丝氨酸量为9nmol/mL以上的情况下，设为系统性红斑狼疮。

[0191] 在本发明的其它方案中，可以涉及执行上述辅助肾病况的评价的方法的系统和程序。图11为本发明的肾病况的评价系统的构成图。图11所示的试样分析系统10以可以实施本发明的辅助肾病况的评价的方法的方式构成。这样的试样分析系统10包含存储部11、输入部12、分析测定部13、数据处理部14、和输出部15，可以分析血液试样和/或尿试样，输出算出的排泄率和病况信息。

[0192] 更具体而言，在本发明的试样分析系统10中，存储部11存储由输入部12输入的由血液试样中和尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量算出的排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合、和基准值/病况信息对应表或图，分析测定部13将血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺进行分离定量，数据处理部14通过将由D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量算出的排泄率和血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量代入到由基准值/病况信息而获得的式子，或从对应表、图读出，从而判定病况，输出部15可以输出病况信息。

[0193] 在进一步优选的方案中，本发明的肾病况的评价系统可以进一步包含下述工序：存储部11存储由输入部12输入的基准值的工序；以及数据处理部14将由被分离定量了的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量算出的排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合、与基准值进行比较的工序。在该情况下，在D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合不在基准范围内的情况下，输出部15输出怀疑为肾脏病。

[0194] 存储部11有RAM、ROM、闪速存储器等存储器装置、硬盘驱动器等固定盘装置、或软盘、光盘等可携带的存储装置等。存储部除了存储在分析测定部中测定的数据、由输入部输入的数据和指示、在数据处理部中进行的演算处理结果等以外，还存储信息处理装置的各种处理所使用的计算机程序、数据库等。计算机程序可以经由例如CD-ROM、DVD-ROM等计算机可读取的记录介质、因特网而被安装。计算机程序使用公知的安装程序等而被安装于存储部。存储部存储关于由预先由输入部12输入的D-丝氨酸排泄率和血液中D-丝氨酸量的组合与病况的关联算出的式子、对应表或图的数据。此外，也可以存储与排泄率对应的肾病况分类。

[0195] 输入部12为界面(interface)等，也包含键盘、鼠标等操作部。由此，输入部可以输入在分析测定部13中测定的数据、在数据处理部14中进行的演算处理的指示等。此外，输入部12例如在分析测定部13位于外部的情况下，也可以与操作部分开地包含能够将测定的数据等经由网络、存储介质而输入的界面部。

[0196] 分析测定部13进行血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸和/或D-天冬酰胺的测定工序。因此，分析测定部13具有能够进行氨基酸的D体和L体的分离和测定的构成。氨基酸可以1个个分析，但可以对一部分或全部种类的氨基酸汇总分析。分析测定部13不意图限定于以下分析测定部，例如可以为具备试样导入部、光学拆分柱、检测部的手性色谱系统优选为高效液相色谱系统。从仅检测特定的氨基酸量的观点考虑，也可以通过酶法、免疫学方法实施定量。分析测定部13可以与肾病况的评价系统分开地构成，也可以将测定的数据等使用网络、存储介质经由输入部12而输入。

[0197] 数据处理部14通过由测定的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量算出排泄率，代入到由与排泄量以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合的关联算出的式子，或通过从对应表或图读出从而可以评价/判定肾病况。在由与D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合的关联算出的式子、对应表或图进一步需要其它校正值例如年龄、体重、性别、身高等的情况下，那样的信息预先由输入部输入，被存储于存储部。数据处理部在算出排泄率、病况信息时，调出这样的信息，代入到式子，或从对应表或图读出，从而可以算出排泄率、病况信息。数据处理部14也可以从确定了的排泄率、血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量、病况信息来确定肾脏病、肾病况分类。数据处理部14按照存储于存储部的程序，对在分析测定部13中测定并存储于存储部11的数据执行各种演算处理。演算处理通过数据处理部所包含的CPU进行。该CPU包含控制分析测定部13、输入部12、存储部11、和输出部15的功能模块，可以进行各种控制。这些各部可以由各自独立的集成电路、微处理器、固件等构成。

[0198] 输出部15以输出作为在数据处理部中进行了演算处理的结果的排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合、和病况信息的方式构成。输出部15可以为直接显

示演算处理的结果的液晶显示器等显示装置、打印机等输出手段，也可以为用于向外部存储装置输出或经由网络而输出的界面部。也可以与肾小球滤过能力一并、或独立地输出D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率、血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量、以及/或肾病况分类。

[0199] 图12为显示基于本发明的程序的用于确定排泄率、病况信息的动作的例子的流程图。具体而言，本发明的程序为使包含输入部、输出部、数据处理部、存储部的信息处理装置评价肾病况的程序。本发明的程序包含用于使上述信息处理装置执行以下操作的指令：

[0200] 使存储部存储由输入部输入的用于评价肾病况的阈值、向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺排泄率的算出式、和算出所需要的变量，

[0201] 使存储部存储由上述输入部输入的、血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量以及向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率的算出所需要的变量，

[0202] 使数据处理部调出预先存储于上述存储部的上述向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式、和存储于上述存储部的上述血液试样和/或尿试样中的D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量以及上述变量，并代入到上述向尿中的D-丝氨酸排泄率的算出式和/或D-天冬酰胺的排泄率的算出式，算出D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率；

[0203] 使数据处理部基于存储于存储部的上述阈值、与上述向尿中的D-丝氨酸排泄率和/或D-天冬酰胺排泄率以及血液中D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的组合的比较来评价肾病况；

[0204] 使输出部输出对象的肾病况的评价结果。

[0205] 本发明的程序可以被存储于存储介质，也可以经由因特网或LAN等电信线路而被提供。

[0206] 在信息处理装置具备分析测定部的情况下，代替从输入部输入D-丝氨酸量和/或D-天冬酰胺量的值，也可以包含用于使信息处理装置执行使分析测定部从血液试样和/或尿试样测定该值而存储于存储部的指令。

[0207] 在本说明书中提及的全部文献其整体通过引用而并入到本说明书中。

[0208] 以下说明的本发明的实施例仅以例示作为目的，不限定本发明的技术范围。本发明的技术范围仅受权利要求书的记载限定。以不超出本发明的宗旨作为条件，可以进行本发明的变更例如本发明的构成要件的追加、删除和置换。

[0209] 实施例1

[0210] 调查总体

[0211] 将由为了诊断和/或治疗目的而在2016年～2017年期间在大阪大学医学部附属医院肾脏内科(Department of Nephrology,Osaka University Hospital))入院的肾脏病患者构成的群组中的原发性醛固酮症(PA)、骨髓瘤肾(IGAN)、糖尿病肾病(DM)、IgA肾病(IGAN)的患者，用于反向研究。IgA肾病的被检者的血压超过了基准范围，因此给与了血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)作为降压剂。除此以外，在上述国立医薬基盤・健康・栄養研究所中采用15名健康志愿者作为非肾脏病对象。试验规程被各设施中的伦理委员会承认，并且从全部被检者取得了书面的知情同意。

[0212] 血液中和尿中D-丝氨酸和D-天冬酰胺的测定

[0213] 样品调制

[0214] 如下述那样进行了从人血浆和尿的样品调制：

[0215] 将20倍体积的甲醇添加于血浆，完全混合。离心后，将从甲醇匀浆获得的上清液10μL转移到褐色管，使其减压干燥。在残渣中添加20μL的200mM硼酸钠缓冲液(pH8.0)和5μL的荧光标记试剂(在无水MeCN中40mM的4-氟-7-硝基-2,1,3-苯并噁二唑(NBD-F))，接着在60℃下加热2分钟。加入75μL的0.1％TFA水溶液(v/v)停止反应，进而将2μL的反应混合液供于2维HPLC。

[0216] 采用2维HPLC的氨基酸光学异构体的定量

[0217] 将氨基酸光学异构体使用以下2维HPLC系统进行了定量。将氨基酸的NBD衍生物使用反相柱(KSAA RP，1.0mmi.d.×400mm；株式会社资生堂)用流动相(5～35％MeCN，0～20％THF，和0.05％TFA)进行分离、溶出。柱温度设定为45℃，流动相的流速设定为25μL/分钟。将分离出的氨基酸的流分使用多回路阀分取，连续地用手性柱(KSAACSP-001S，1.5mmi.d.×250mm；资生堂)进行了光学拆分。作为流动相，根据氨基酸的保留，使用了包含柠檬酸(0～10mM)或甲酸(0～4％)的MeOH-MeCN的混合用液。NBD-氨基酸使用470nm的激发光，以530nm进行了荧光检测。NBD-氨基酸的保留时间通过氨基酸光学异构体的标准品鉴定，通过标准曲线定量。

[0218] D-丝氨酸排泄率和D-天冬酰胺排泄率的计算

[0219] 将血液中/尿中D-丝氨酸量、血液中/尿中D-天冬酰胺量和肌酸酐量代入到下述式子而算出。

[0220] $$\text{D-丝氨酸的排泄率(Fe_D-Ser)} = \frac{U_{D\text{-}Ser} / P_{D\text{-}Ser}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0221] [式中，

[0222] $U_{D\text{-}Ser}$表示尿中的D-丝氨酸的量，

[0223] $P_{D\text{-}Ser}$表示血液中的D-丝氨酸的量，

[0224] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0225] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0226] $$\text{D-天冬酰胺的排泄率 (Fe_D-Asn)} = \frac{U_{D\text{-}Asn} / P_{D\text{-}Asn}}{U_{Cre} / P_{Cre}}$$

[0227] [式中，

[0228] $U_{D\text{-}Asn}$表示尿中的D-天冬酰胺的量，

[0229] $P_{D\text{-}Asn}$表示血液中的D-天冬酰胺的量，

[0230] U_{cre}表示尿中的肌酸酐的量，

[0231] P_{cre}表示血液中的肌酸酐的量。]

[0232] 病况的评价/判定

[0233] 将肾脏病被检者和非肾脏病被检者的血液中D-丝氨酸量的对数变换值和D-丝氨酸排泄率的对数变换值标于双轴的坐标。非肾脏病群形成了一块的簇，血液中D-丝氨酸量的对数均值为0.40，D-丝氨酸排泄率的对数均值为4.12。此时距平均的距离的基准范围可

以根据平均值±1.96标准偏差算出为0.558。在肾脏病患者群中IGAN在基准范围内，但PA、MGRS、DM不在基准范围内。DM的血液中D-丝氨酸量与基准范围良好分离，显示出对于鉴别是有用的(图4)。此外，在该双轴标示中非肾脏病群具有相关系数R^2＝0.601的高直线性，显示出回归分析可以利用于病况解析(图7)。今后，需要增加病况的变化、被检者数而使解析精度提高，但确认到以血液中D-丝氨酸量和D-丝氨酸在肾脏中的重吸收和排泄的比例的组合作为指标，在以病理机制阐明、药物开发/治疗作为目的的研究、进一步临床中的病况/鉴别诊断的辅助中的有用性。进行对数变换而得的值也获得了等效的结果。

[0234] 关于肾脏病被检者和非肾脏病被检者的血液中D-天冬酰胺量的对数变换值和D-天冬酰胺排泄率的对数变换值，也标示于双轴的坐标(图6)。非肾脏病群形成一块的簇，血液中D-天冬酰胺量的对数均值为-1.95，D-天冬酰胺排泄率的对数均值为4.16。此时距平均的距离的基准范围可以根据平均值±1.96标准偏差算出为0.515。在肾脏病患者群中IGAN在基准范围内，但PA、MGRS、DM不在基准范围内。DM的血液中D-天冬酰胺量与基准范围良好分离，显示出对于鉴别是有用的(图6)。此外，在该双轴标示中非肾脏病群具有相关系数R^2＝0.0002的高直线性，显示出回归分析可以利用于病况解析(图8)。今后，需要增加病况的变化、被检者数而使解析精度提高，但确认到以血液中D-天冬酰胺量和D-天冬酰胺在肾脏中的重吸收和排泄的比例的组合作为指标，在以病理机制阐明、药物开发/治疗作为目的的研究、以及临床中的病况/鉴别诊断的辅助中的有用性。进行对数变换而得的值也获得了等效的结果。

[0235] 治疗效果的监测

[0236] 因为高血压而给与了ARB的IGAN的D-丝氨酸排泄率从64.56％向25.73％的低于基准值的值变动(图2)。此外，给与了ARB的IGAN的D-天冬酰胺排泄率也从45.71％向35.39％的低于基准值的值变动(图2)。暗示出在药剂给与等治疗介入中，血压降低那样的病况变化对排泄率带来影响，显示出在以药理机制阐明、药物开发作为目的的研究、进一步治疗介入时的效果的监测中，治疗的继续/中断等方针确定的辅助中的D-丝氨酸排泄率和D-天冬酰胺排泄率的有用性。

[0237] 实施例2

[0238] 被检者信息

[0239] 对在大阪大学医院因为系统性红斑狼疮入院的36岁女性，在该大学的伦理承认下取得书面的知情同意后经时地采集血液/尿。从入院90天前的血清肌酸酐水平0.57mg/dL向11.68mg/dL急剧地恶化，尿中蛋白浓度从0.5g/gCre向4.0g/gCre急剧地恶化，血压为122/65mmHg，心率为64bpm，经皮动脉血氧饱和度为100％(室内空气)，体温为36.5℃。虽然被指出口腔溃疡、脱发、视网膜出血，但未观察到异常的肺音、心音、下肢浮肿。在临床检查中，血中血红蛋白为4.6g/dL，正常水平的补体为C3:88mg/dL，C4:21mg/dL，阳性抗dsDNA抗体为13.0IU/mL1，和P-ANCA为182.0U/mL，怀疑是急进性肾小球肾炎，因此血浆交换(PE)的疗程继续，实施了肾活组织检查。肾小球的79％显示细胞性新月体，13％显示细胞性纤维性新月体，肾小球毛细血管由于起泡和钉突(スパイク)而肥厚，但未观察到肾小球硬化症。间质区域显示出炎症细胞的中等度的弥漫性浸润，但只有略微颤动。管状萎缩为灶性并且轻度。免疫荧光染色为关于IgG、IgA、IgM、C3、C4和C1q的颗粒状的整体性肾小球毛细血管壁阳性。诊断为与ANCA潜在相关的新月体的肾小球肾炎、和狼疮肾炎V类。通过泼尼松龙脉冲疗法(3天

1g)、接着经口泼尼松龙(40mg/天)、间歇脉冲静注环磷酰胺疗法(500mg/m^2)和霉酚酸酯(MMF,500mg/天进行了治疗。进一步,进行了8系列(シリーズ)血浆交换。对这些治疗起反应,血清肌酸酐水平降低到0.72mg/dL,但尿中蛋白质水平持续。随访肾活组织检查显示出肾小球的细胞的新月的退却,但肾小球的30%整体硬化,毛细血管肥厚持续。

[0240] D-丝氨酸排泄率

[0241] 采集到的血液/尿试样与实施例1同样地调制、定量后算出D-丝氨酸排泄率。

[0242] 病况的评价/判定、治疗效果的监测

[0243] SLE患者的刚入院后的血液中D-丝氨酸浓度为17.06nmol/mL,与非肾脏群的值比高一个数量级,仅由该值也可以判定病况不同。治疗刚开始后为0(基准以下)、8天后为0(基准以下)、12天后为0(基准以下)、16天后为0(基准值以下)、22天后为0(基准值以下)、29天后为58.9%(基准内)、34天后为87.6%(超过基准)、48小时后为41.7%(基准内)。在通过治疗而肌酸酐水平恢复到正常区域的过程中,D-丝氨酸排泄率一时性上升,进入到实施例1中算出的基准内。

[0244] 观察到在由系统性红斑狼疮引起的肾损伤中,D-丝氨酸在急性肾损伤的进行/退却期间排泄率通过基准范围而上升到基准范围以上的现象(图10)。这暗示出是肾脏对由某种原因引起的风险、破坏控制排泄率而进行生物体防御的过程,但为了进一步提高其病况、经过、或好转/恶化的评价的精度,参照了血液中D-丝氨酸量的信息。由此,确认到在D-丝氨酸的排泄是对抗疾病的风险、破坏的状态、还是镇静化的状态这样的病况/鉴别诊断、评价、治疗方针确定的辅助中,D-丝氨酸排泄率与血液中D-丝氨酸量的双轴标示的监测的有用性(图4)。此外,该信息也可以利用于以病理/药理机制阐明、药物开发/治疗作为目的的研究。

[0245] 实施例3

[0246] 将由为了诊断和/或治疗目的而在2016年～2017年期间在大阪大学医学部附属医院肾脏内科入院的肾脏病患者构成的群组中的间质性肾炎(TIN)、前列腺肥大(BPH)、法布里病(Fabry)、微小病变型肾病综合征(MCNS)的患者,用于反向研究。试验规程被大阪大学中的伦理委员会承认,并且从全部被检者取得了书面的知情同意。

[0247] D-丝氨酸排泄率

[0248] 在被采集的血液/尿试样与实施例1同样地调整、定量后算出D-丝氨酸排泄率。

[0249] 病况的评价/判定/鉴别

[0250] 将各被检者的血液中D-丝氨酸量与D-丝氨酸排泄率与实施例1的肾脏病被检者一起标示于双轴的坐标(图13)。与仅各病况血液中D-丝氨酸量、D-丝氨酸排泄率各自的信息相比,标示的分离能力变高,显示出对于原因的鉴别、病情的评价/判定的辅助是有用的。

非肾脏病	血液 D-Ser (nmol/mL)	尿D-Ser (nmol/mL)	血液D-Asn (nmol/mL)	尿D-Asn (nmol/mL)	血液肌酸酐 (mg/dL)	尿肌酸酐 (mg/dL)	Fe_D-Ser (%)	LN Fe_D-Ser	Fe_D-Asn (%)	LN Fe_D-Asn
样品 1	1.859	26.888	0.171	2.473	0.97	24.39	57.515	4.052	57.518	4.052
样品 2	2.023	12.611	0.155	1.212	0.76	8.31	57.018	4.043	71.493	4.270
样品 3	2.306	16.849	0.198	1.732	0.91	13.65	48.706	3.886	58.322	4.066
样品 4	1.563	17.621	0.142	1.820	0.76	13.8	62.086	4.129	70.568	4.257
样品 5	1.388	34.128	0.18	3.783	0.9	28.63	77.311	4.348	66.063	4.191
样品 6	1.877	87.867	0.132	7.388	0.79	76.62	48.267	3.877	57.706	4.055
样品 7	1.849	12.664	0.0711	0.607	0.52	6.95	51.253	3.937	63.916	4.158
样品 8	1.58	21.647	0.116	1.783	0.69	20.2	46.808	3.846	52.494	3.961
样品 9	1.384	18.353	0.115	1.422	0.5	9.38	70.692	4.258	65.931	4.189
样品 10	1.991	28.757	0.18	3.226	0.86	22.37	55.54	4.017	68.896	4.233
样品 11	0.928	12.573	0.163	1.988	0.7	14.72	64.453	4.166	58.005	4.061
样品 12	1.147	14.697	0.146	1.665	0.65	10.88	76.523	4.338	68.125	4.221
样品 13	1.133	14.836	0.158	1.917	0.7	11.97	76.603	4.339	70.965	4.262
样品 14	1.155	145.078	0.143	15.728	0.76	147.02	64.941	4.173	56.857	4.041
样品 15	0.958	17.181	0.125	2.008	0.89	19.09	83.641	4.427	74.896	4.316

图1

肾脏病	血液D-Ser (nmol/mL)	尿 D-Ser (nmol/mL)	血液D-Asn (nmol/mL)	尿 D-Asn (nmol/mL)	血液 肌酸酐 (mg/dL)	尿 肌酸酐 (mg/dL)	Fe_D-Ser (%)	LN Fe_D-Ser	Fe_D-Asn (%)	LN Fe_D-Asn
IGAN, ARB	1.8	19.53	0.201	3	0.83	35	25.73	3.248	35.394	3.567
PA	2.39	226.13	0.184	22.39	1.14	92	117.24	4.764	150.78	5.016
IGAN	1.25	61.07	0.135	4.67	0.74	56	64.56	4.168	45.712	3.822
DM	8.22	22.36	1.29	4.43	3.6	23	42.577	3.751	53.751	3.984
MGRS	8.07	43.86	1.1	5.88	5.71	29	107.012	4.673	105.25	4.656

图2

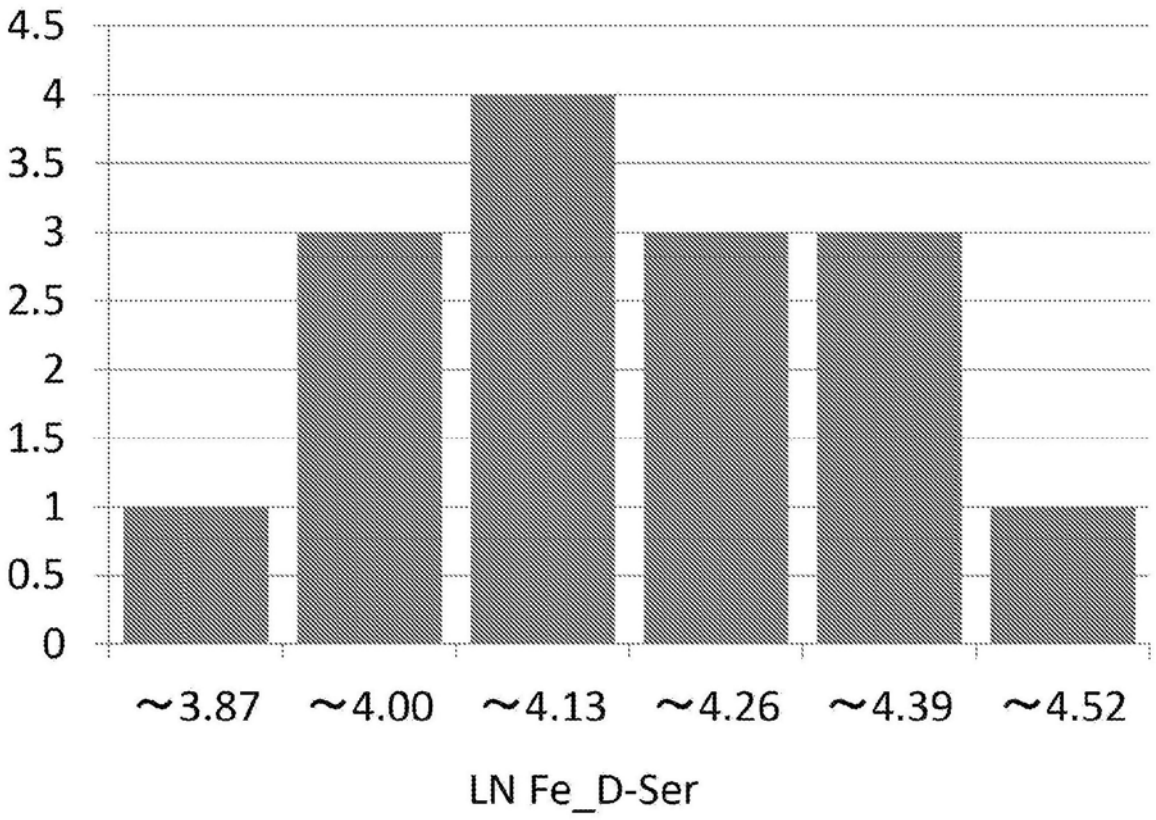


图3

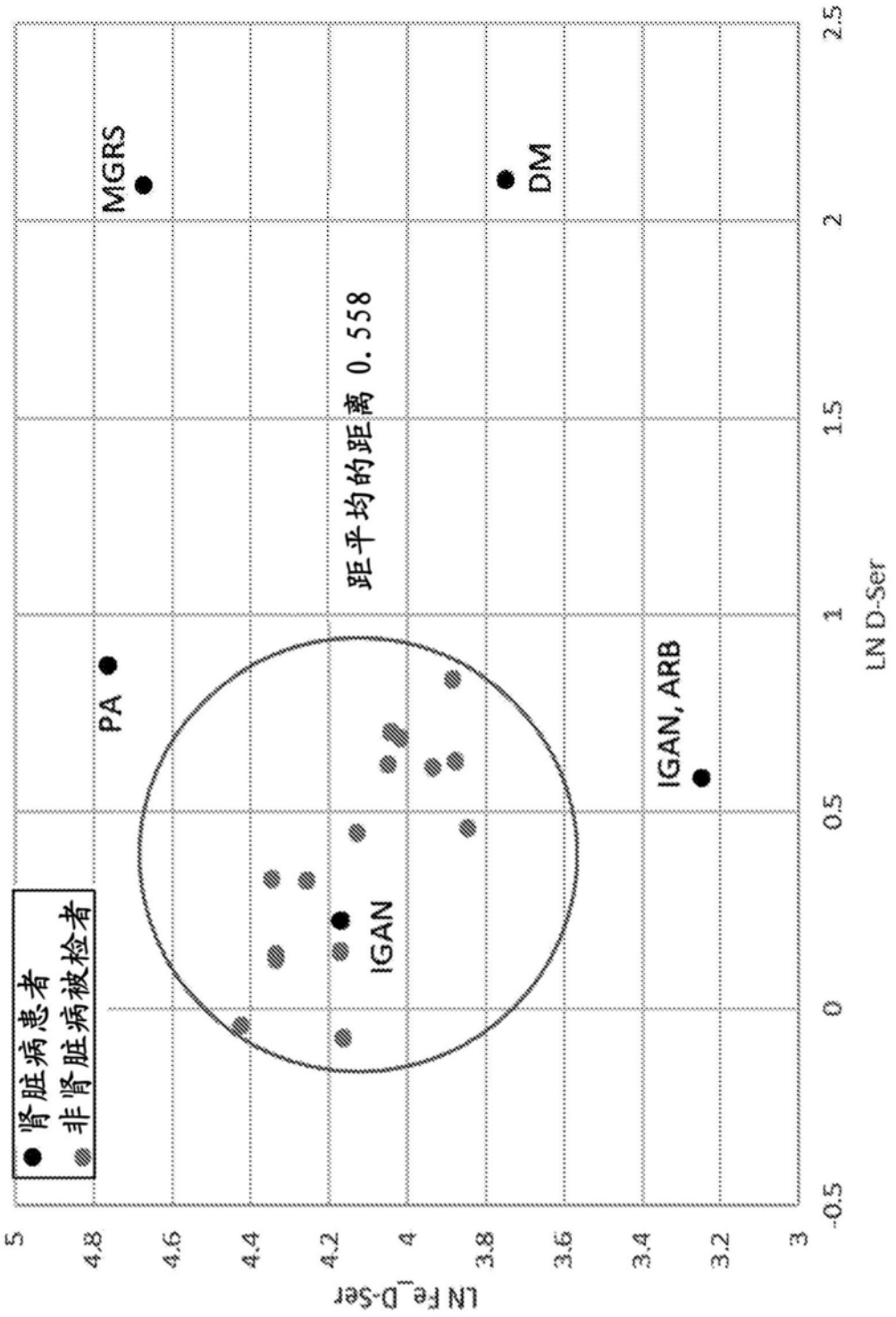

肾脏病患者
非肾脏病被检者
MGRS
DM
PA
IGAN, ARB
IGAN
距平均的距离 0.558
LN Fe_D-Ser
LN D-Ser
5
4.8
4.6
4.4
4.2
4
3.8
3.6
3.4
3.2
3
-0.5
0
0.5
1
1.5
2
2.5

图4

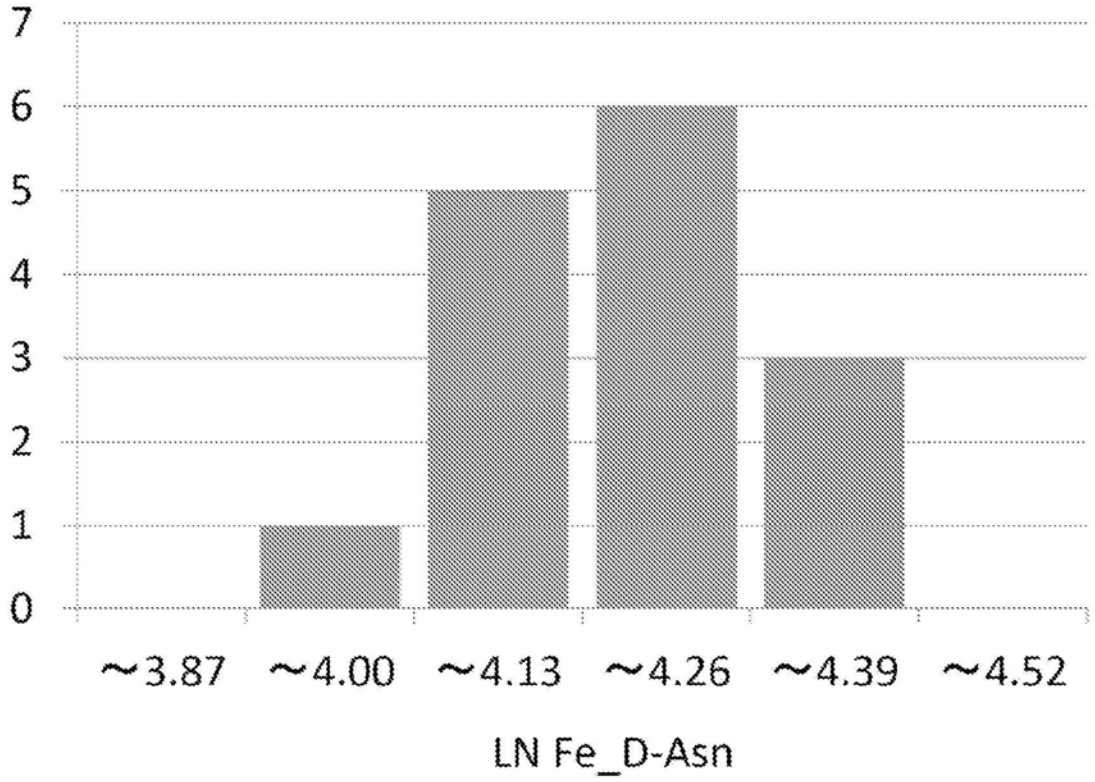


图5

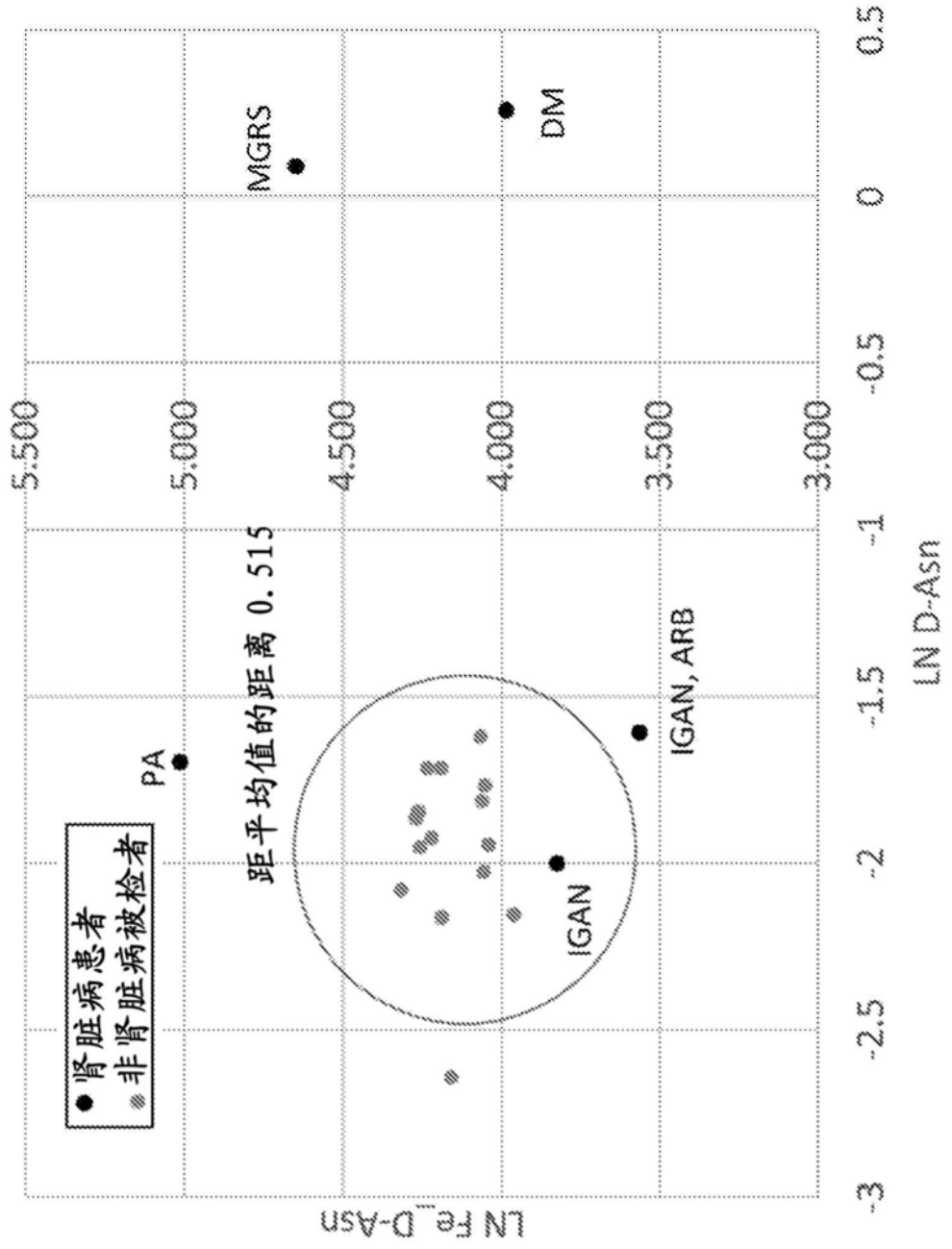

肾脏病患者
非肾脏病被检者
距平均值的距离 0.515
PA
MGRS
DM
IGAN, ARB
IGAN
5.500
5.000
4.500
4.000
3.500
3.000
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-2.5
-3
LN D-Asn
LN Fe_D-Asn

图6

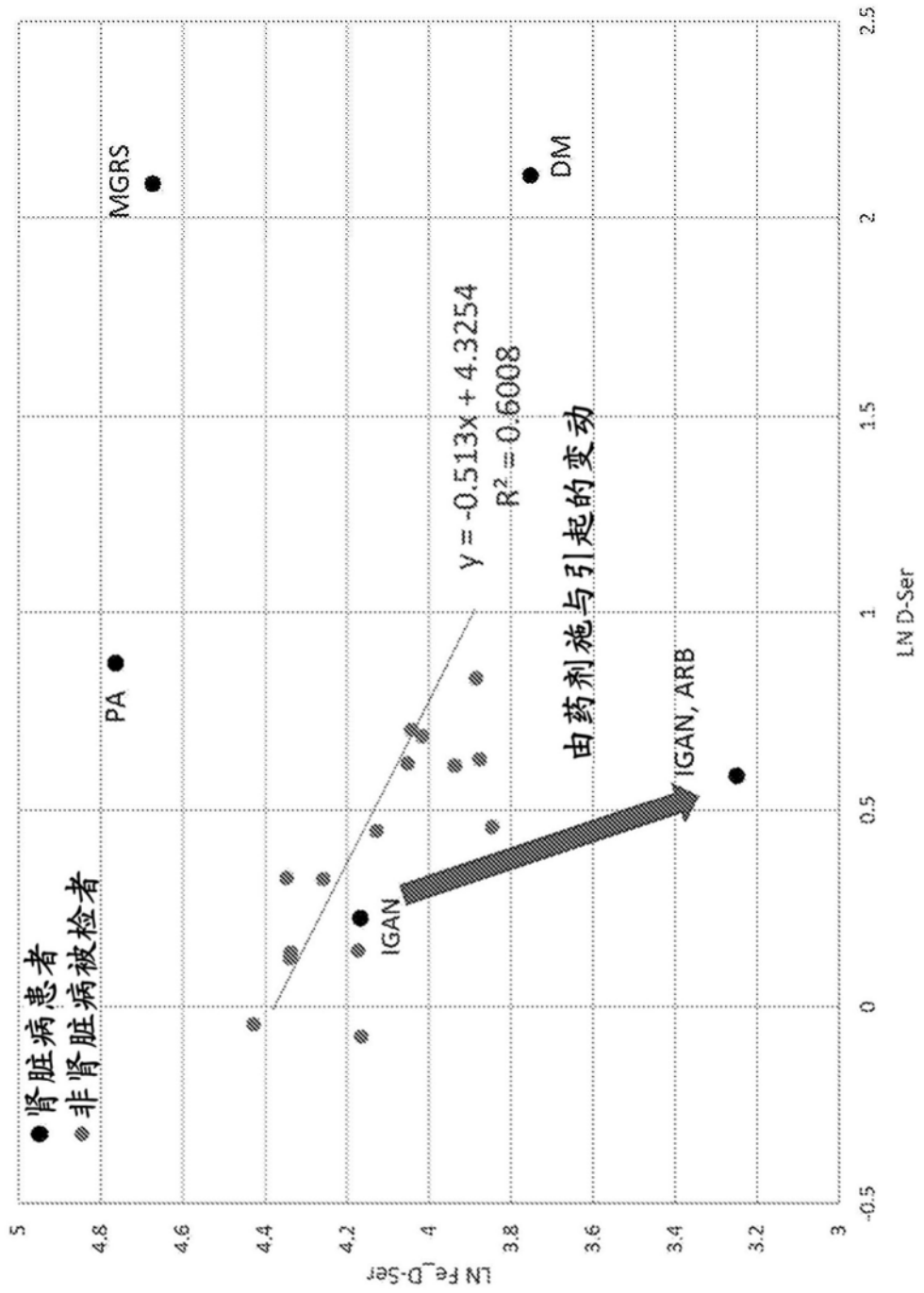

肾脏病患者
非肾脏病被检者
MGRS
PA
IGAN
DM
IGAN, ARB
y = -0.513x + 4.3254
R² = 0.6008
由药剂施与引起的变动
LN Fe_D-Ser
LN D-Ser
5
4.8
4.6
4.4
4.2
4
3.8
3.6
3.4
3.2
3
-0.5
0
0.5
1
1.5
2
2.5

图7

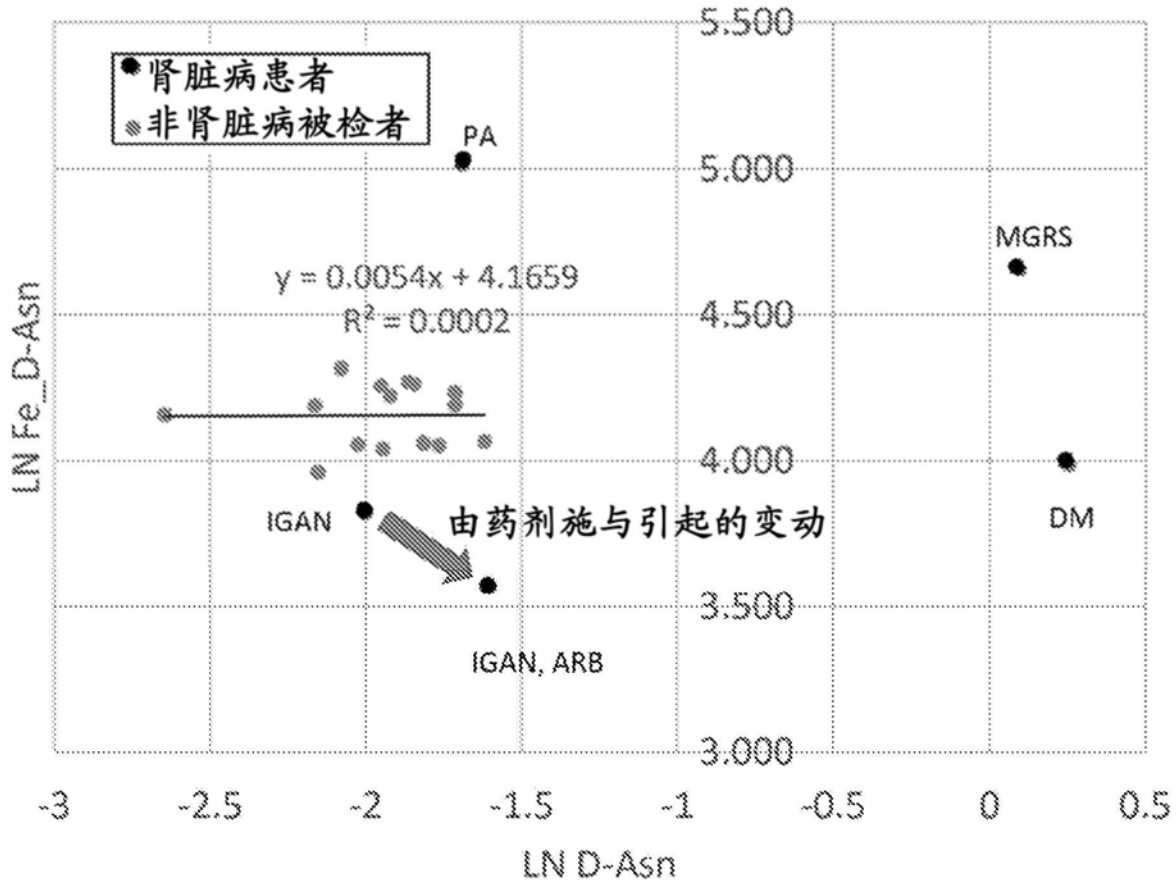

肾脏病患者
非肾脏病被检者
PA
MGRS
y = 0.0054x + 4.1659
R² = 0.0002
IGAN
由药剂施与引起的变动
DM
IGAN, ARB
LN Fe_D-Asn
LN D-Asn
5.500
5.000
4.500
4.000
3.500
3.000
-3
-2.5
-2
-1.5
-1
-0.5
0
0.5

图8

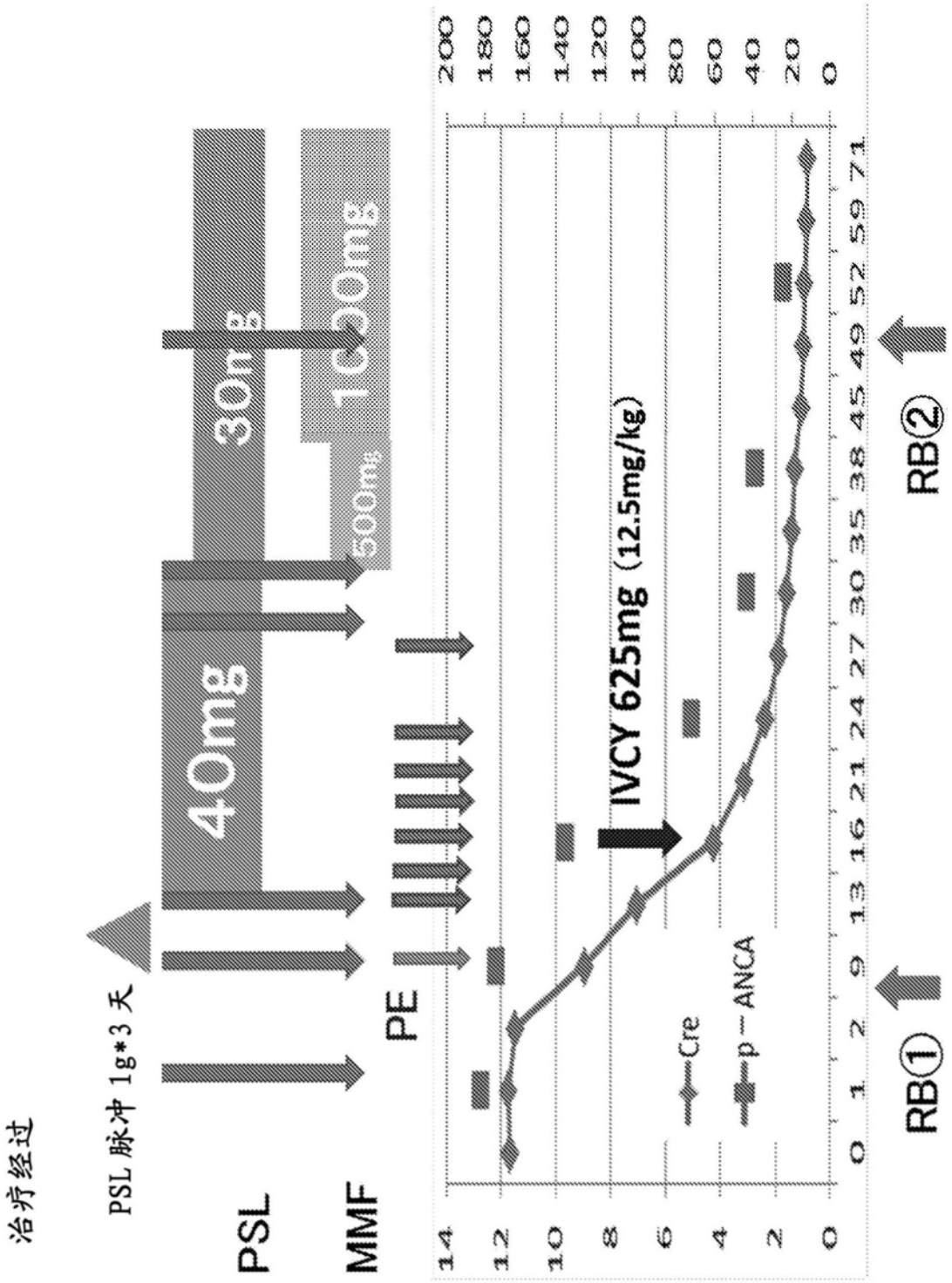

治疗经过
PSL 脉冲 1g*3 天
PSL
MMF
PE
40mg
30mg
1630mg
500mg
IVCY 625mg (12.5mg/kg)
Cre
p-ANCA
RB①
RB②
0 1 2 9 13 16 21 24 27 30 35 38 45 49 52 59 71
0 2 4 6 8 10 12 14
0 20 40 60 80 100 120 140 160 180 200

图9

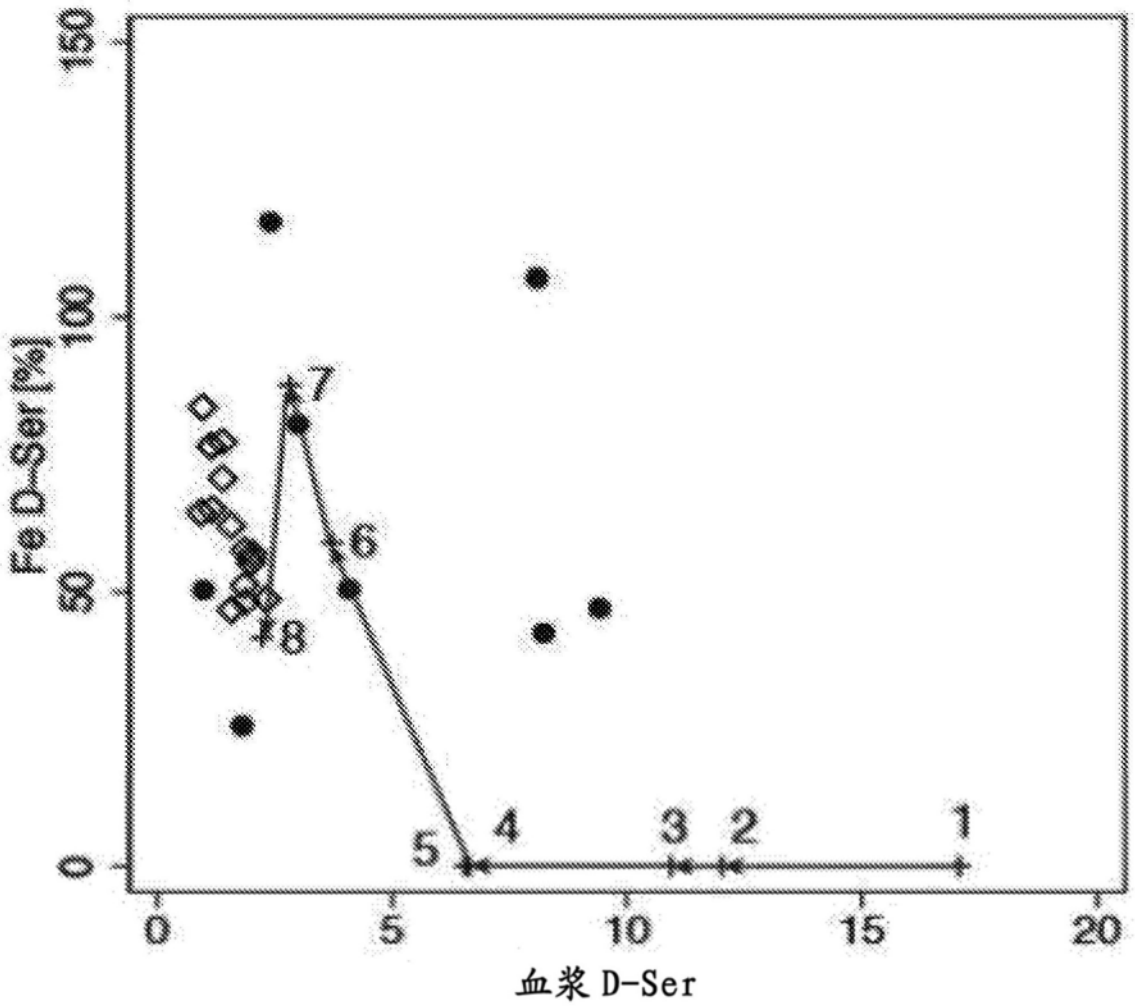


图10

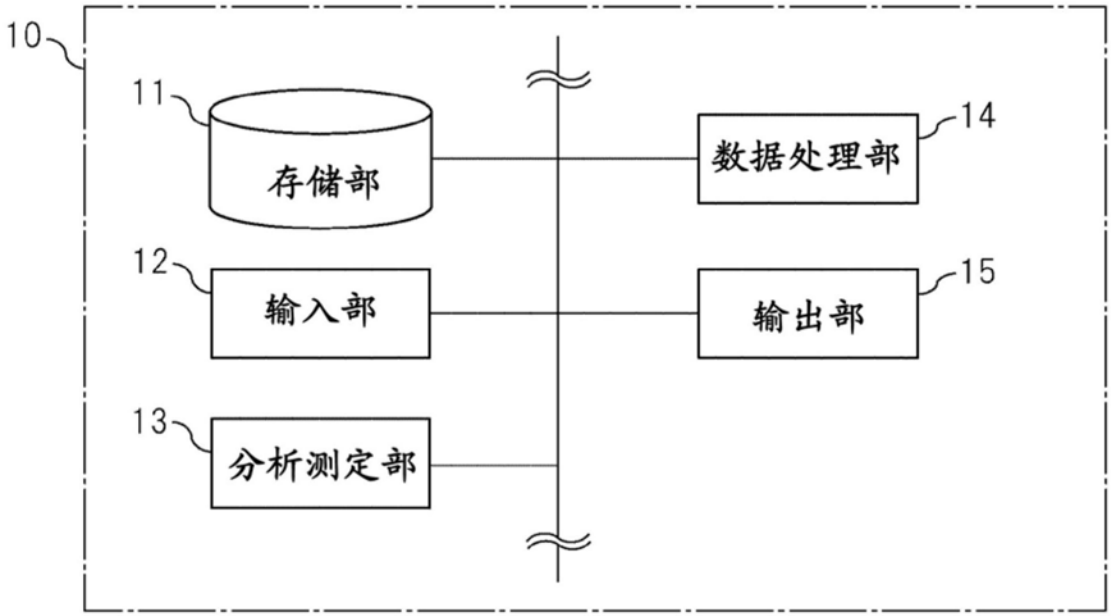


图11

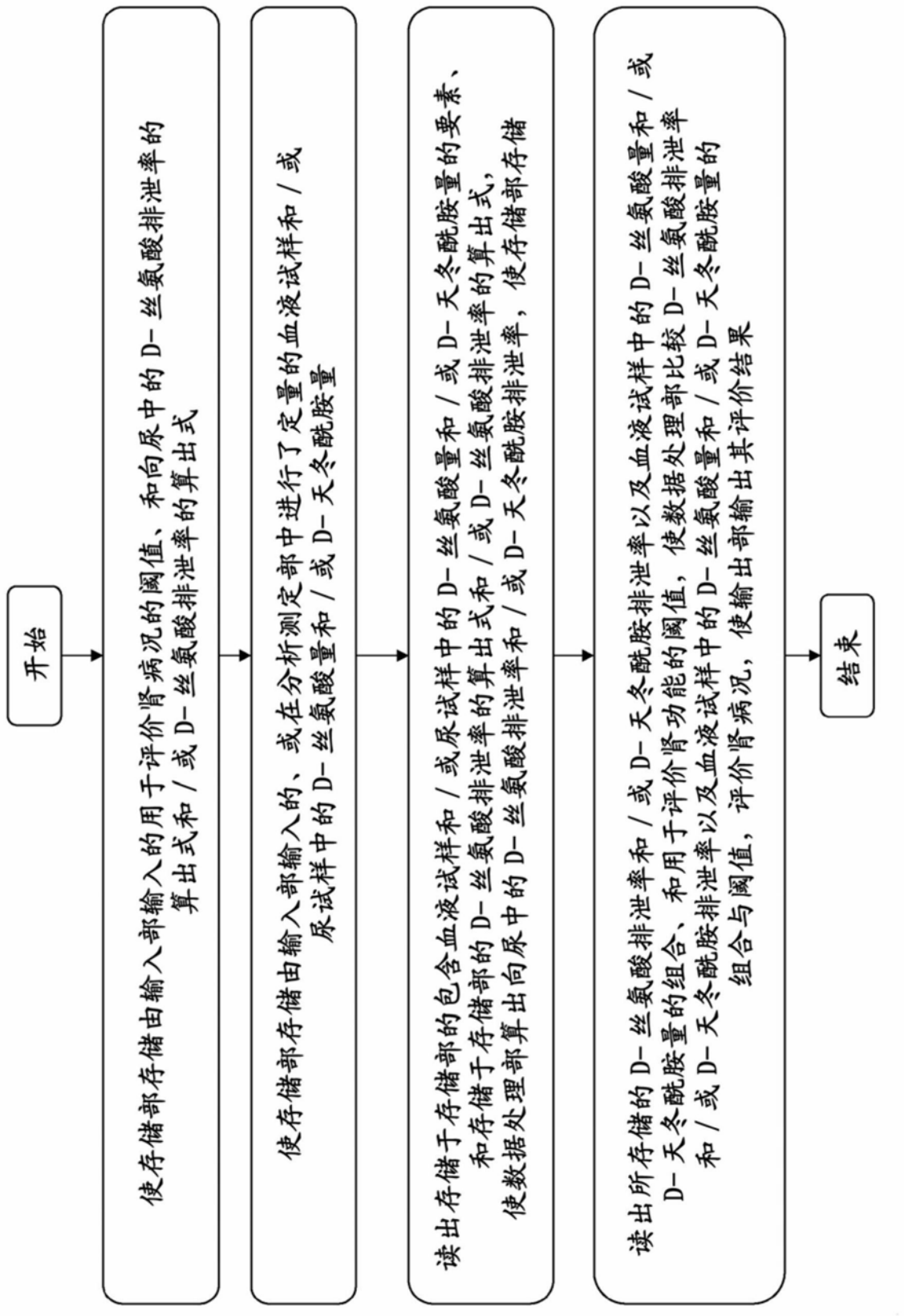

开始
使存储部存储由输入部输入的用于评价肾病况的阈值、和向尿中的 D- 丝氨酸排泄率的算出式和 / 或 D- 丝氨酸排泄率的算出式
使存储部存储由输入部输入的、或在分析测定部中进行了定量的血液试样和 / 或尿试样中的 D- 丝氨酸量和 / 或 D- 天冬酰胺量
读出存储于存储部的包含血液试样和 / 或尿试样中的 D- 丝氨酸量和 / 或 D- 天冬酰胺量的要素、和存储于存储部的 D- 丝氨酸排泄率的算出式和 / 或 D- 丝氨酸排泄率的算出式，使数据处理部算出向尿中的 D- 丝氨酸排泄率和 / 或 D- 天冬酰胺排泄率，使存储部存储
读出所存储的 D- 丝氨酸排泄率和 / 或 D- 天冬酰胺排泄率以及血液试样中的 D- 丝氨酸量和 / 或 D- 天冬酰胺量的组合、和用于评价肾功能的阈值，使数据处理部比较 D- 丝氨酸排泄率和 / 或 D- 天冬酰胺排泄率以及血液试样中的 D- 丝氨酸量和 / 或 D- 天冬酰胺量的组合与阈值，评价肾病况，使输出部输出其评价结果
结束

图12

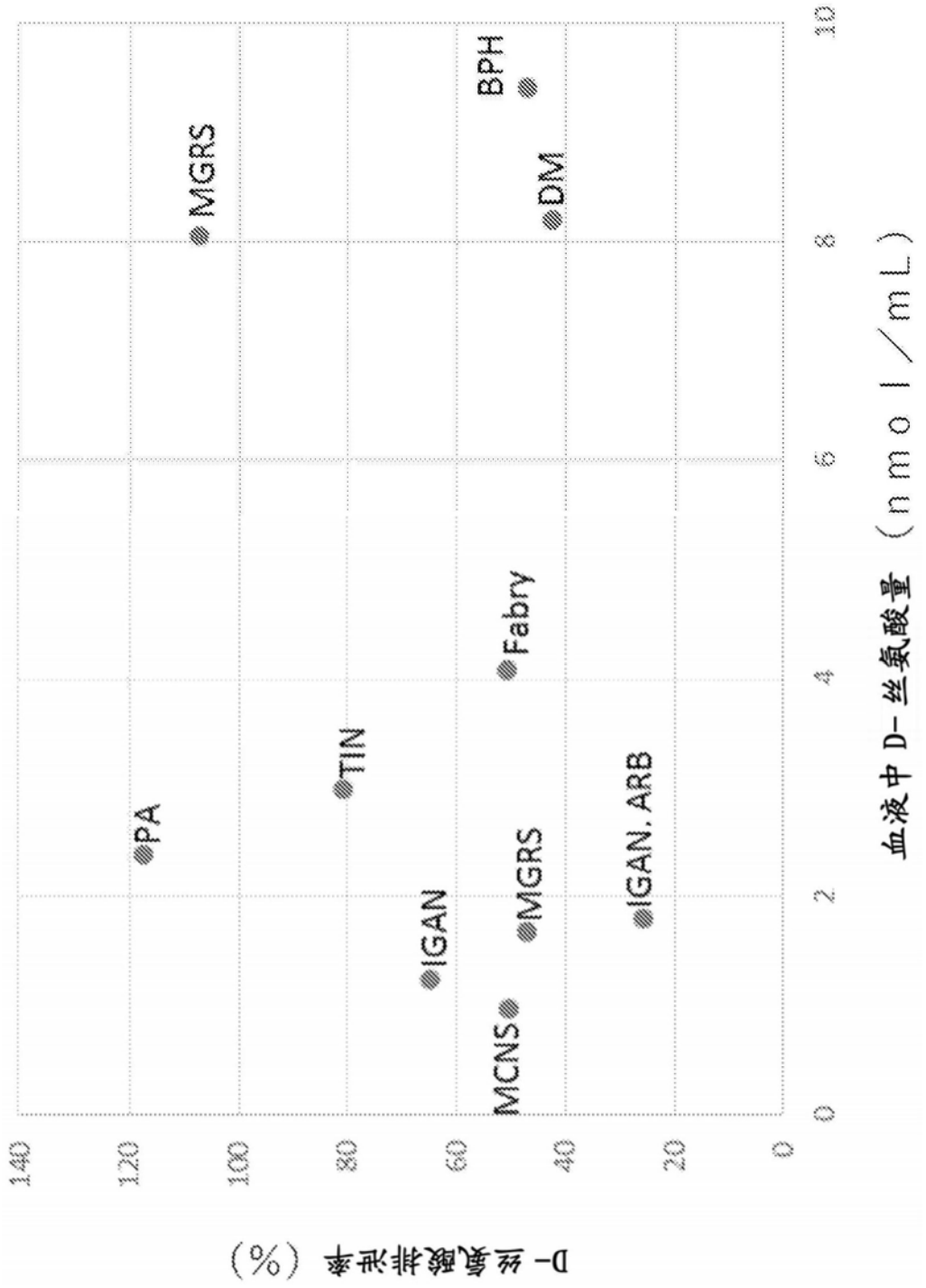

D-丝氨酸排泄率（%）
血液中D-丝氨酸量（nmol/mL）
140
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
10
MCNS
IGAN
PA
MGRS
TIN
MGRS
Fabry
IGAN, ARB
DM
BPH

图13