(19) **日本国特許庁(JP)**

(12) 公表特許公報(A)

(11)特許出願公表番号

特表2012-517594 (P2012-517594A)

最終頁に続く

(43) 公表日 平成24年8月2日(2012.8.2)

(51) Int.Cl.

FI

テーマコード (参考)

GO1N 33/68 (2006.01)

GO1N 33/68

2G045

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 97 頁)

ジュ コート

(21) 出願番号 特願2011-549279 (P2011-549279) (71) 出願人 511053023 (86) (22) 出願日 平成22年2月5日(2010.2.5) アスチュート メディカル、インコーポレ (85) 翻訳文提出日 平成23年9月22日 (2011.9.22) イテッド PCT/US2010/023297 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92 (86) 国際出願番号 (87) 国際公開番号 W02010/091236 121. サン ディエゴ. 3550 ジェ (87) 国際公開日 平成22年8月12日 (2010.8.12) ネラル アトミックス コート、アール. 645、ビルディング 2 (31) 優先権主張番号 61/150, 395 (32) 優先日 平成21年2月6日 (2009.2.6) (74)代理人 100114775 (33) 優先権主張国 米国(US) 弁理士 高岡 亮一 (31) 優先権主張番号 61/162,415 (74)代理人 100121511 平成21年3月23日 (2009.3.23) (32) 優先日 弁理士 小田 直 (33) 優先権主張国 米国(US) (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 92 024、エンシニータス、470 ドラー

(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および組成物

(57)【要約】

本発明は、腎損傷を患うまたは有する疑いのある対象における監視、診断、予後診断、および治療計画の決定のための方法および組成物に関する。具体的には、本発明は、腎損傷の診断および予後診断のバイオマーカーとして、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーを検出するアッセイを用いることに関する。

【選択図】無し

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アッセイ結果を提供するために、対象から取得した体液試料において、リゾチームCを 検出するように構成されたアッセイ法を行うステップと、ならびに

前記アッセイ結果と、前記対象の腎臓の状態を相関させるステップとを含む、前記対象の腎臓の状態を評価する方法。

【 請 求 項 2 】

前記相関ステップが、前記アッセイ結果と、前記対象の腎臓の状態のリスク層化、診断、病期分類、分類および監視のうちの1つ以上を相関させるステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記相関ステップが、前記アッセイ結果に基づいて、腎臓の状態の1つ以上の将来的な変化の可能性を前記対象に割り当てるステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの1つ以上を含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

前記アッセイ結果がリゾチームCの測定濃度であり、かつ前記相関ステップが、前記濃度を閾値の濃度と比較するステップと、前記比較に基づいて以下のステップの一方もしく は両方を行うステップを含み、

は両方を行つステッフを含み、 (i)前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定 濃度が前記閾値を超える時に、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、将来的なARFを患う可能性、もしくは腎機能の将来的な改善の可能性の増加を、前記対象に割

(ii)前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、将来的なARFを患う可能性、もしくは腎機能の将来的な改善の可能性の減少を、前記対象に割り当てるステップと

を含む、請求項4に記載の方法。

り当てるステップと、または

【請求項6】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、前記対象が患う腎損傷と関連する 臨床予後を含む、請求項3に記載の方法。

【請求項7】

前記アッセイ結果がリゾチームCの測定濃度であり、かつ前記相関ステップが、前記濃度を閾値の濃度と比較するステップと、前記比較に基づいて以下のステップの一方もしく は両方を行うステップを含み、

(i)前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、死亡、透析の必要性、腎移植の必要性を患う可能性の増加、末期の腎疾患の可能性の増加、心不全の可能性の増加、脳卒中の可能性の増加、もしくは心筋梗塞の可能性の増加を、前記対象に割り当てるステップと、または

(ii)前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、死亡、透析の必要性、腎移植の必要性を患う可能性の減少、末期の腎疾患の可能性の減少、心不全の可能性の減少、脳卒中の可能性の減少、もしくは心筋梗塞の可能性の減少を、前記対象に割り当てるステップと

を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項8】

腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の前記可能性は、前記体液試料を前記対象から取得する時から30日以内に、所望の事象が多少とも起こりそうな可能性があるということである、請求項3に記載の方法。

10

20

30

【請求項9】

腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の前記可能性は、21日、14日、7日、 5 日、 9 6 時間、 7 2 時間、 4 8 時間、 3 6 時間、 2 4 時間、および 1 2 時間からなる群 から選択される期間内に、所望の事象が多少とも起こりそうな可能性があるということで ある、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記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、腎臓の状態を評価するために、前記 対象が選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

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、また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 の曝露に基づいて腎臓の状態を評価するために、前記対象が選択される、請求項1に記載 の方法。

【請求項12】

前記相関ステップが、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、 ま た は A R F の う ち の 1 つ 以 上 の 発 生 も し く は 不 発 生 の 診 断 を 前 記 対 象 に 割 り 当 て る ス テ ップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前 記 ア ッ セ イ 結 果 が リ ゾ チ ー ム C の 測 定 濃 度 で あ り 、 か つ 前 記 相 関 ス テ ッ プ が 、 前 記 測 定濃度を閾値の濃度と比較するステップと、前記比較に基づいて以下のステップの一方も しくは両方を行うステップを含み、

(i)前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能への損傷、腎機能の低下、または ARFの発生を前記対象に割り当てるステップと、または

(i i) 前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能への損傷、腎機能の低下、また はARFの不発生を前記対象に割り当てるステップと

を含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記相関ステップが、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、前記アッセイ結果に基づいて、腎機能が改善しているのか、または悪化してい るのか否かを評価するステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前 記 ア ッ セ イ 結 果 が リ ゾ チ ー ム C の 測 定 濃 度 で あ り 、 か つ 前 記 相 関 ス テ ッ プ が 、 前 記 濃 度 を 閾 値 の 濃 度 と 比 較 す る ス テ ッ プ と 、 前 記 比 較 に 基 づ い て 以 下 の ス テ ッ プ の 一 方 も し く は両方を行うステップを含み、

(i)前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能の悪化を前記対象に割り当てるス テップと、または

(ii) 前 記 測 定 濃 度 が 前 記 閾 値 よ り 低 い 時 に 、 腎 機 能 の 改 善 を 割 り 当 て る ス テ ッ プ と を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記閾値が、早期に前記対象から取得したリゾチームCの濃度である、請求項5、7、 13、または15のうちの1つに記載の方法。

【請求項17】

前記閾値が、健常対象の集団から取得したリゾチームCの濃度である、請求項5、7、 13、または15のうちの1つに記載の方法。

10

20

30

40

【請求項18】

前記閾値が、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、将来的なARFを患う可能性、または腎機能の将来的な改善の可能性の増加を有する第一の亜集団を、第二の亜集団に対して、対象の集団から区別するために選択されるリゾチームCの濃度である、請求項5に記載の方法。

【請求項19】

前記閾値が、死亡、透析の必要性、腎移植の必要性を患う可能性の増加、末期の腎疾患の可能性の増加、心不全の可能性の増加、脳卒中の可能性の増加、心筋梗塞の可能性の増加を有する第一の亜集団を、第二の亜集団に対して、対象の集団から区別するために選択されるリゾチーム C の濃度である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項20】

前記閾値が、腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFからなる群から選択される 所望の疾患を有する第一の亜集団を、前記所望の疾患がない第二の亜集団に対して、対象 の集団から区別するために選択されるリゾチームCの濃度である、請求項13に記載の方 法。

【請求項21】

前記閾値が、腎機能の悪化を患う可能性が高い第一の亜集団を、第二の亜集団に対して、腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFを有する対象の集団から区別するために選択されるリゾチームCの濃度である、請求項15に記載の方法。

【請求項22】

前記方法が、前記対象において腎機能への損傷の発生または不発生を診断する方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

前記方法が、前記対象において腎機能の低下の発生または不発生を診断する方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項24】

前記方法が、前記対象において急性腎不全の発生または不発生を診断する方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項25】

前記方法が、前記対象において透析の必要性の発生または不発生を診断する方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項26】

前記方法が、前記対象において腎移植の必要性の発生または不発生を診断する方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項27】

前記方法が、前記対象における腎機能への損傷の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

前記方法が、前記対象における腎機能の低下の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項29】

前記方法が、前記対象における急性腎不全の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項30】

前記方法が、前記対象における透析の必要性の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項31】

前記方法が、前記対象における腎移植の必要性の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項32】

30

10

20

40

腎損傷の評価のためのリゾチームC。

【請求項33】

アッセイ結果を提供するために、対象から取得した体液試料において、可溶性フェリチンを検出するように構成されたアッセイ法を行うステップと、ならびに

前記アッセイ結果と、前記対象の腎臓の状態を相関させるステップと

を含む、前記対象の腎臓の状態を評価する方法。

【請求項34】

前記相関ステップが、前記アッセイ結果と、前記対象の腎臓の状態のリスク層化、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ステップを含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

前記相関ステップが、前記アッセイ結果に基づいて、腎臓の状態の1つ以上の将来的な変化の可能性を前記対象に割り当てるステップを含む、請求項33に記載の方法。

【請求項36】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの1つ以上を含む、請求項35に記載の方法。

【 請 求 項 3 7 】

前記アッセイ結果が可溶性フェリチンの測定濃度であり、かつ前記相関ステップが、前記濃度を閾値の濃度と比較するステップと、前記比較に基づいて以下のステップの一方もしくは両方を行うステップを含み、

(i)前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、将来的なARFを患う可能性、もしくは腎機能の将来的な改善の可能性の増加を、前記対象に割り当てるステップと、または

(ii)前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、将来的なARFを患う可能性、もしくは腎機能の将来的な改善の可能性の減少を、前記対象に割り当てるステップと

を含む、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、前記対象が患う腎損傷と関連する 臨床予後を含む、請求項35に記載の方法。

【請求項39】

前記アッセイ結果が可溶性フェリチンの測定濃度であり、かつ前記相関ステップが、前記濃度を閾値の濃度と比較するステップと、前記比較に基づいて以下のステップの一方もしくは両方を行うステップを含み、

(i)前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、死亡、透析の必要性、腎移植の必要性を患う可能性の増加、末期の腎疾患の可能性の増加、心不全の可能性の増加、脳卒中の可能性の増加、もしくは心筋梗塞の可能性の増加を、前記対象に割り当てるステップと、または

(ii)前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、死亡、透析の必要性、腎移植の必要性を患う可能性の減少、末期の腎疾患の可能性の減少、心不全の可能性の減少、脳卒中の可能性の減少、もしくは心筋梗塞の可能性の減少を、前記対象に割り当てるステップと

を含む、請求項33に記載の方法。

【請求項40】

腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の前記可能性は、前記体液試料を前記対象から取得する時から30日以内に、所望の事象が多少とも起こりそうな可能性があるということである、請求項35に記載の方法。

10

20

30

【請求項41】

腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の前記可能性は、21日、14日、7日、5日、96時間、72時間、48時間、36時間、24時間、および12時間からなる群から選択される期間内に、所望の事象が多少とも起こりそうな可能性があるということである、請求項40に記載の方法。

【請求項42】

前記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、腎臓の状態を評価するために、前記対象が選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項43】

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、また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腎臓の状態を評価するために、前記対象が選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項44】

前記相関ステップが、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、前記アッセイ結果に基づいて、腎機能が改善しているのか、または悪化しているのか否かを評価するステップを含む、請求項33に記載の方法。

【請求項45】

前記アッセイ結果が可溶性フェリチンの測定濃度であり、かつ前記相関ステップが、前記濃度を閾値の濃度と比較するステップと、前記比較に基づいて以下のステップの一方もしくは両方を行うステップを含み、

(i)前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能の悪化を前記対象に割り当てるステップと、または

(ii)前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能の改善を割り当てるステップとを含む、請求項44に記載の方法。

【請求項46】

前記閾値が、早期に前記対象から取得した可溶性フェリチンの濃度である、請求項37 、39、または45のうちの1つに記載の方法。

【請求項47】

前記閾値が、健常対象の集団から取得した可溶性フェリチンの濃度である、請求項37 39、または45のうちの1つに記載の方法。

【請求項48】

前記閾値が、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、将来的なARFを患う可能性、または腎機能の将来的な改善の可能性の増加を有する第一の亜集団を、第二の亜集団に対して、対象の集団から区別するために選択される可溶性フェリチンの濃度である、請求項37に記載の方法。

【請求項49】

前記閾値が、死亡、透析の必要性、腎移植の必要性を患う可能性の増加、末期の腎疾患の可能性の増加、心不全の可能性の増加、脳卒中の可能性の増加、心筋梗塞の可能性の増加を有する第一の亜集団を、第二の亜集団に対して、対象の集団から区別するために選択される可溶性フェリチンの濃度である、請求項39に記載の方法。

【請求項50】

前記閾値が、腎機能の悪化を患う可能性が高い第一の亜集団を、第二の亜集団に対して、腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFを有する対象の集団から区別するために

10

20

30

40

選 択 さ れ る 可 溶 性 フ ェ リ チ ン の 濃 度 で あ る 、 請 求 4 5 項 に 記 載 の 方 法 。

【請求項51】

前記方法が、前記対象における腎機能への損傷の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項33に記載の方法。

【請求項52】

前記方法が、前記対象における腎機能の低下の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項33に記載の方法。

【請求項53】

前記方法が、前記対象における急性腎不全の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項33に記載の方法。

【請求項54】

前記方法が、前記対象における透析の必要性の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項33に記載の方法。

【請求項55】

前記方法が、前記対象における腎移植の必要性の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項33に記載の方法。

【請求項56】

将来的な腎損傷の評価のための可溶性フェリチン。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

[0001]

本発明は、2009年2月6日に出願した米国特許仮出願第61/150,395号、および2009年3月23日に出願した同第61/162,415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は、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, 17th 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、急性的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 2008,47th 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 10

20

30

40

%、心肺パイパス手術の $4\sim15$ %、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得る。 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^{th} 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)。

[0 0 0 5]

【表1】

種類	リスクファクター
腎前性	
ECF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、GI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、MI、心タンポナーデ、肺塞栓症、肺高血圧
- 41-1 - 41-1	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	NSAID、シクロスピリン、タクロリムス、高カル
11 mm 12 15000 - 2 15000	シウム血症、アナフィラキシー、麻酔薬、腎動脈閉塞、
	ACE阻害剤またはアンジオテンシンII受容体遮断
(特に、両側腎動脈狭窄を	薬
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	
るのよれの減少につなかる。)	
つ。/ 内腎性	
台灣性 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、
心工小型目1月1万	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
	動脈または静脈の閉塞;毒: 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、
At let to sell the service	放射線造影剤、ストレプトゾトシン
急性糸球体腎炎	ANCA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GBM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、βーラクタム、NSAID、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
	復
	メカニカル:良性前立腺過形成、前立腺癌、膀胱癌、
هنتدار عبالية له 14 مديور بدرو	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

[0006]

虚血性ARF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

10

20

30

20

30

40

50

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、GFR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、ARFを患う対象の生存率は、約60%と同じくらい低くなり得る。

[0007]

(造影剤(contrast

media)とも呼ばれる)放射線造影剤(radiocontrast 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。

[0008]

A K I 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。 A K I 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、 A K I 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/d L をこえる値の増加、および他の定義を用いて A K I 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 A K I 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 A K I との関係および関連する健康上のリスクは、 P r a u g h t

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る。で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。損傷所以の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)の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、より一般な報告値は、少なくとも25%の相対的増加いる。0、3mg/dLまたはさらに0、1mg/dLほどの少ない名目上のの増加は、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。血清クレアのり増加は、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。からは患者で、の方に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の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る下に対して血清クレアチニンの上昇の特定の関値(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。

[0009]

1つの研究(Lassnigg

et all, 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 m g / d L 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 m g / d L 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 4 8 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 A K I 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、 B e 1 1 o m o

e t a l ., C r i t C a r e . 8 (4) : R 2 0 4 - 1 2 , 2 0 0 4 (これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる) は、A K I 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 時間の間の、 0 . 5 m 1 / 体重 k g / 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 1 2 時間の間の、 0 . 5 m 1 / 体重 k g / 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 3 5 5 μ m o 1 / 1 を超えるクレアチニン(4 4 を超える上昇)、または 2 4 時間の間の、 0 . 3 m 1 / k g / h r を下回る尿排出量または少なくとも 1 2 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:

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。

[0010]

さらに最近、Mehta

e t al., C r i t. C a r e 1 1 : R 3 1 (d o i : 1 0 . 1 1 8 6 . c c 5 7 1 3) , 2 0 0 7 (これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる)が、 R I F L E から 変更された、 A K I 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 m g / d L 以上(2 6 . 4 μ m o 1 / 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 1 5 0 % (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 m L / k g 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0.5mL/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44μmol/Lの急激な増加を伴う354μmol/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0.3mL/kgより少ない尿排出量、もしくは12時間の間、無尿。

[0011]

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、0.3mg/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。

10

20

30

[0012]

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ー 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、0.3mg/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AK I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A KI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 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、尿細管、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。

[0 0 1 3]

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。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

[0014]

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。(本明細書で、集合的に「腎臓損傷マーカー類」、および単独で「腎臓損傷マーカー」と呼ぶ)可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される、本明細書記載の1種類以上のマーカーの測定を、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。

【課題を解決するための手段】

[0015]

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対象を同定する対象を同じ、 B機能の低下へと進行している対象、 ARF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 おいての監視のために かつ腎機能の改善もしくは増加、対象が腎置換であるカリスクの減少もしくは増加、対象であるカリスクの減少もしくは増加、対象であるカリスクの減少もしくは増加、対象が表現の腎疾患へと進行するであるが ARFから回復するであるカリスクの減少もしくは増加、対象が表現の腎疾患へと進行するであるカ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るカリスクの減少もしくは増加などの将数が移植された腎臓の拒絶反応を患うであるカリスクの減少もしくは増加などの将数が移植された腎臓の拒絶反応を患うであるカリスクの減少もしくは増加などの将動が移植された腎臓のを患うであるカリスクの減少もしくは増加などの将表が移植された腎臓のを患うであるカリスクの減少もしくは増加などの特別を受害の対象が移植された腎臓のを患うであるカリスクの減少もしくは増加などの特別を受害を表してもよい。

【発明の効果】

10

20

30

40

20

30

40

50

[0016]

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、対象から得られた体液試料において、本発明の1種類以上の腎臓損傷マーカーを検出するように構成されたアッセイ法を実行するステップを含む。その後、(1つまたは複数の)アッセイ結果、例えば、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、対象の腎臓の状態と関連する。この腎臓の状態との相関は、(1つまたは複数の)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ステップを含んでもよい。したがって、本発明は、腎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用する。

[0017]

特定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、対象のリスク層化、すなわち、腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の可能性を対象に割り当てる方法である。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、1つ以上の将来的なそのような変化と相関する。以下のものは、好ましいリスク層化の実施形態である。

[0018]

リスク層化の好ましい実施形態において、これらの方法は、腎機能への将来的な損傷について対象のリスクを決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、腎機能への将来的なかかる損傷の可能性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超えた時に、腎機能への将来的な損傷を患う可能性の増加を対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能への将来的な損傷を患う可能性の増加を対象に割り当てる。

[0019]

リスク層化の他の好ましい実施形態において、これらの方法は、腎機能の将来的な低下について対象のリスクを決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎機能のかかる低下の可能性と相関する。例えば、測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超えた時に、腎機能の将来的な低下を患う可能性の増加をその対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てる。可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の将来的な低下の可能性の増加をその対象に割り当てる。

[0020]

リスク層化の他のさらに好ましい実施形態において、これらの方法は、腎機能の将来的な改善についての対象の可能性を決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎機能のかかる将来的な改善の可能性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の将来的な改善の可能性の増加をその対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の将来的な改善の可能性の増加をその対象に割り当てる。

[0021]

リスク層化の他のさらに好ましい実施形態において、これらの方法は、ARFへの進行についての対象のリスクを決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、ARFへのかかる進行の可能性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃

20

30

40

50

度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超える時に、ARFへの進行の可能性の増加をその対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、ARFへの進行の可能性の増加をその対象に割り当てる。

リスク層化の他の好ましい実施形態において、これらの方法は、対象の予後のリスクを決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、その対象が患う腎損傷に関連する臨床予後の発生の可能性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える可能性に対して、測定濃度が閾値を超える時に、急性腎臓損傷、AKIの悪化するステージへの進行、死亡、腎置換療法の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎臓疾患への表での対象に割り当てる。「陰性進行」を表対して、測定濃度が閾値より低い時に、急性腎臓損傷、AKIの悪化するステージへの進行、別定濃度が閾値より低い時に、急性腎臓損傷、AKIの悪化するステージへの進行、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の退薬の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎臓疾患への進行などのうちの1つ以上になる可能性の増加をその対象に割り当てる。

[0023]

[0022]

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、所望の事象が多少とも起こりそうな可能性がある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。

[0024]

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ターが以前から存在する記脈にボイパスを選択する。例えば、大規模な血管手術、冠動脈にイイス全を力には他の心臓手術を経験するもしくは経験した対象;及ででは、正常を経尿病、高血圧、冠動脈に対りない。もしくがリココをでいるが、カスカネット、上半サート、放射線造影のに対して、対象である。体に対して、対象がよれは、アイカン、ストレキサート、放射線造影のに対すしいがでは、カンがカンには意図しない。この文脈の「以前から存在する」とは、カンスカネットトレキサート、放力を監視するのに好ましいを存在する。特には意図しない。この文脈の「以前から存在する」とは、カンスカネットは、関機能の低下、またはARFの現行の診断に基づくリスクターがでは、対象を選択する。

[0025]

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、対象の腎損傷を診断する方法、すなわち、対象が腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFを患っているか否かを評価する方法である。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、例えば、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、腎臓の状態における変化の発生または不発生と相関する。下記は、好ましい診断の実施形態である。

[0026]

好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎機能への損傷の発生または不発生を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、かかる損傷の発生または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値をでででは、(測定濃度が閾値をでいては、(測定濃度が閾値をが発生しない可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に、腎機能へ損傷が発生する可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎機能へ損傷が発生しない可能性の増加を対象に割り当ててもよい。

[0027]

他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎機能の低下の発生または不発生を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎機能の低下を引き起こす損傷の発生または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃酸値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の低下を引き起こす損傷が発生する可能性に対して)測定濃度が閾値なり低いは、、に腎機能の低下を引き起こす損傷が発生しない可能性の増加を対象に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の低下を引き起こす損傷が発生するの低下を引き起こす損傷が発生するの低下を引き起こす損傷が発生が閾値なり、調定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性の増加を対象に割り当ててもよい。

[0028]

さらに他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、ARFの発生または不発生を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、ARFを引き起こす損傷の発生または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を超える時に、ARFが発生する可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、ARFが発生しない可能性の増加を対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を超える時に割り当ててもよい。内当である可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、ARFが発生しない可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、ARFが発生しない可能性の増加を対象に割り当ててもよい。

[0029]

さらに他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎置換療法を必要としている対象を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎置換療法の必要性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生する可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性の増加をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対

10

20

30

40

20

30

40

50

して)測定濃度が閾値より低い時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生する可能性の増加をその対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性の増加をその対象に割り当ててもよい。

[0030]

さらに他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎移植を必要としている対象を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)別定濃度の各々を、閾値と比較しているが要性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較している可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎移植の必要性をもたらす損傷が発生する可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎移植の必要性を起える時に、腎移植の必要性を起える時に、腎移植の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性の増加をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表カーに対して)測定濃度が閾値を超える時に割り当ててもよい。陰性進行を表カーに対して、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性の増加をその対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎移植の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性の増加をその対象に割り当ててもよい。

[0031]

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。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、例えば、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、腎臓の状態における変化の発生または不発生と相関する。以下のものは、好ましい監視の実施形態である。

[0032]

好ましい監視の実施形態において、これらの方法は、腎機能への損傷を患っている対象において、腎臓の状態を監視するステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0033]

他の好ましい監視の実施形態において、これらの方法は、腎機能の低下を患っている対象において、腎臓の状態を監視するステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0034]

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、急性腎不全を患っている対象において、腎臓の状態を監視するステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0035]

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ステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0036]

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、対象の腎損傷を分類する方法、すなわち、対象の腎損傷が腎前性、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。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、特定のクラスおよび/またはサブクラスと相関する。下記は、好ましい分類の実施形態である。

[0037]

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ステップ、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ステップ、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ステップであり、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、その対象についての損傷分類と相関する。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。

[0038]

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、損傷を患うまたは損傷の素因(例えば、ARF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。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。

[0039]

40

30

10

20

しかし、以下の議論は、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、ディシジョンツリー解析、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。

[0040]

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0.95を超えるROC曲線面積を提供する。

[0041]

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0.9 5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、 最も好ましくは約 0 . 9 5 を超える対応する特異度;少なくとも約 7 5 % の 感 度 お よ び 少 な く と も 約 7 5 % 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。

[0042]

10

20

30

20

30

40

50

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。

[0043]

特定の実施形態において、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、所望の完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。

[0044]

前 述 の 方 法 の ス テ ッ プ は 、 腎 臓 損 傷 マ ー カ ー ア ッ セ イ の (1 つ ま た は 複 数 の) 結 果 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 、 P R E D I C T スコア、 U A / N S T E M I の T I M I 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、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 B N P 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、(1つまたは複 数の)アッセイ結果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(1つま た は 複 数 の) ア ッ セ イ 結 果 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, 17th Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741-1830、ならびにCurrent Medical Diagnosis&Treatment 2008, 47th 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。

[0045]

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。

[0046]

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、記載の腎臓損傷マーカーのうちの少なくとも 1 種類についてのアッセイを実行するのに十分である試薬を含む。

[0047]

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、固形支持体に結合した目的のバイオマーカーの(1つまたは複数の)標的を検出する抗体を含み得る。サンドイッチイムノアッセイの場合、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(1つまたは複数の)標的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意的要素を、本明細書の以下に記載する。

[0048]

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、ecl(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、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(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。

[0049]

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な、聴覚の、電気化学的方法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特定の方法において、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。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。

【図面の簡単な説明】

[0050]

【図1】実施例6に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図2】実施例7に従って、コホート1(RIFLEステージ0またはRを越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

10

20

30

40

20

30

40

50

【図3】実施例8に従って、コホート1(RIFLEステージRに到達したが、それを越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図4】実施例9に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、およびコホート2においてステージ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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する

【図5】実施例6に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図6】実施例7に従って、コホート1(RIFLEステージ0またはRを越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図7】実施例8に従って、コホート1(RIFLEステージRに到達したが、それを越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図8】実施例9に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、およびコホート2においてステージ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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【発明を実施するための形態】

[0051]

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、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカー、またはそれらと関連する1種類以上のマーカーの測定濃度は、対象の腎臓の状態と相関する。

[0052]

本明細書の目的のために、以下の定義を適用する。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)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

20

30

40

50

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。

[0053]

本明細書で使用する「腎機能の低下」は、0.1mg/dL以上(8.8µmol/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0.5ml/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。

[0054]

本明細書で使用する「急性腎不全」または「ARF」は、0.3mg/dL以上(2 6.4 μ m o 1 / 1)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0.5m1/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。

[0 0 5 5]

この点において、イムノアッセイから得られるシグナルは、1種類以上の抗体および標的生体分子(すなわち、検体)ならびにこれらの抗体が結合する必須の(1つまたは複数の)エピトープ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ことを、当業者は理解するであろう。かかるアッセイは完全長のバイオマーカーを検出し、このアッセイ結果は所望のバイオマーカー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。バイオマーカーの発現を、タンパク質測定(ドットブロット、ウエスタンブロット、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しない

[0056]

本明細書で使用する「リゾチーム C」という用語は、生体試料中に存在し、リゾチーム C 前駆体に由来する 1 種類以上のポリペプチド(Swiss-Prot P6 1 6 2 6 (配列番号 1))

10 20 30 40 50 60 MKALIVLGLV LLS VTVQGKV FERCELARTL KRLGMDGYRG ISLANWMCLA KWESGYNTRA 70 80 90 100 110 120 TNYNAGDRST DYGIFQINSR YWCNDGKTPG AVNACHLSC S ALLQDNIADA VACAKRVVRD 130 140 PQGIRAWVAW RNRCQNRDVR QYVQGCGV

[0 0 5 7]

以下のドメインは、リゾチームCにおいて同定された。

残基 長さ ドメインID

1-18 18 シグナル配列

19-148 130 リゾチーム C

[0058]

フェリチンは、重鎖、軽鎖、またはその両方を含み得る 2 4 個のサブユニットのオリゴマーである。本明細書で使用される「フェリチン」という用語は、生体試料中に存在し、フェリチン前駆体に由来する 1 種類以上のポリペプチド(Swiss-Prot P02792(軽鎖)(配列番号 2))

20 30 40 50 60 MSSQIRQNYS TDV EAAVNSL VNLYLQASYT YLSLGFYFDR DDVALEGVSH FFRELAEEKR 70 90 100 110 120 EGYERLLKMQ NQRGGRALFQ DIKKPAEDEW GKTPDAMKA A MALEKKLNQA LLDLHALGSA 130 140 150 170 R 160 TDPHLCDFL ETHFLDEEVK LIKKMGDHLT NLHRLGGPEA GLGEYLFERL TLKHD

(およびSwiss-Prot

P 0 2 7 9 4 (重鎖)(配列番号3))を表す。

20 50 60 MTTASTSQVR QNY 30 HQDSEAA INRQINLELY ASYVYLSMSY YFDRDDVALK NFAKYFLHQS 70 ጸበ 10 100 120 HEEREHAEKL MKLQNQRGGR IFLQDIKKPD CDDWESGLN 110 150 A MECALHLEKN VNQSLLELHK 140 130 160

180 LATDKNDPHL CDFIETHYLN EQVKAIKELG DHVTNLRKMG APESGLAEYL FDKHTLGDSD

NES

[0059]

以下のドメインは、フェリチン軽鎖において同定された。

残基 長さ ドメインID 1 1 開始メチオニン

2 - 1 7 5 1 7 4 フェリチン軽鎖

[0060]

以下のドメインは、フェリチン重鎖において同定された。

残基 長さ ドメインID 1 1 開始メチオニン

2 - 1 8 3 1 8 2 フェリチン重鎖

[0061]

この点において、イムノアッセイから得られるシグナルは、1種類以上の抗体および標的生体分子(すなわち、検体)ならびにこれらの抗体が結合する必須の(1つまたは複数の)エピトープ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こを、当業者は理解するであろう。本発明のアッセイは、フェリチン重鎖、フェリチン軽貨、または重鎖および軽鎖の両方を含むオリゴマーのみを検出することができる。例えば、サンドイッチアッセイは、フェリチン重鎖と結合する2つの抗体、フェリチン軽鎖と結合する2つの抗体、またはその重鎖と結合する1つの抗体およびその軽鎖と結合する1つの抗体で構成され得る。かかるアッセイは、それぞれの完全長の(1つまたは複数の)フェリチン分子を検出し、このアッセイ結果はフェリチン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。

[0062]

 30

20

40

のポリペプチドも表す。

[0063]

本明細書で使用する「陽性進行」を表すマーカーという用語は、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ーを表す。本明細書で使用する「陰性進行」を表すマーカーという用語は、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ーを表す。

[0064]

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。

[0065]

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、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。

[0066]

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。

[0067]

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力を設め、は、この診断が「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。

[0068]

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。

[0069]

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

10

20

30

40

20

30

40

50

、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と関連する。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5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,528号、同第5,880,792号明細書、ならびにThe Immunoassay Handbook,DavidWild,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。

[0070]

[0071]

[0072]

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、 s s D N A 、 d s D N A など)によって間接的に検出され得る分子が含まれ得る。

[0073]

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、 ・ハロアシル、ピリジルジスルフロゲンにも下、アルキルおよびアリールがある。マレイミド、アルキルおよびアリールがある。アレイミド、アルキルおよびアリーがである。ル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。

[0074]

[0075]

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、サブシーケンス、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;(ii)ヒンジ領域においてデスルフィド架橋によって結合される2つのFab断片がらなる二価の断片であるF(ab')2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。

10

20

30

40

20

30

40

50

[0076]

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(1つまたは複数の)エピトープを提示する任意のポリペ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ないまようには意図しない。むしろ、適切な(1つまたは複数の)エピトープを提示しないままは、からは、で対する親和性が約5倍を超えるは、抗体は「特異的に結合する」。非標的分子に対する親和性が約5倍を超える、好ましくは10倍を超える、好ましくは10倍を超える、より好ましくは10倍を超える、好ましくは10倍を超える、好ましくは10倍を超える、より好ましくは10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 M $^{-1}$ の親和性、好ましくは約10 8 M $^{-1}$ ~約10 9 M $^{-1}$ の間の親和性、おこりの間の親和性で結合する。

[0077]

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(f r a c t i o n

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。スキャッチャード方程式: 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、スキャッチャードプロットを作成する。スキャ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。

[0078]

「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。

[0079]

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、 C w i r l a

et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA

87,6378-82,1990; Devlin et al., Science 249,404-6,1990, Scott and Smith, Science 249,386-88,1990; 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スクリーニングを可能にする。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

20

30

40

50

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

[0800]

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、標識二次抗体でカえば、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、(1つまたは複数の)固定化ポリペプチドに対する抗体が存在する場合、呈色反応が現れる。

[0081]

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。

[0082]

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(1つまたは複数の)バイオマーカーの存在または量を、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。

[0083]

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。

[0084]

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。

[0085]

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

20

30

40

50

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すように選択する。

[0086]

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。

[0087]

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、ルールのセット、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。

[0088]

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。

[0089]

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0.9 5 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 . 9 5 を超える対応する特異度;少なくとも 7 5 % 特異度と組み合わせて少なくとも 7 5 %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

20

30

40

50

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。

[0090]

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(1つまたは複数の)結果 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(P68133)、アデノシンデアミナーゼ結合タンパク質(DPP4、P27487)、 - 1 - 酸性 糖タンパク質1(P02763)、 - 1-ミクログロブリン(P02760)、アルブ ミン (P 0 2 7 6 8) 、アンジオテンシノゲナーゼ (A n g i o t e n s i n o g e n a se)(レニン、P00797)、アネキシンA2(P07355)、 - グルクロニダ 一ゼ(P08236)、 - 2 - ミクログロブリン(P61679)、 - ガラクトシダ ーゼ(P16278)、BMP-7(P18075)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(p roBNP、BNP-32、NTproBNP; P16860)、カルシウム結合タンパ ク質 (S100- 、P04271)、炭酸脱水酵素(Q16790)、カゼインキナ - ゼ 2 (P 6 8 4 0 0) 、カテプシン B (P 0 7 8 5 8) 、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 (C Y R 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、P01133)、エンドセリン-1(P05305)、エキソソームフ ェチュイン - A (Exosomal

Fetuin-A)(P02765)、脂肪酸結合タンパク質、心臓(FABP3、P0 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 67)、GRO- (CXCL1、(P09341)、成長ホルモン(P01241)、 肝細 胞 増 殖 因 子 (P 1 4 2 1 0)、 イン ス リン 様 成 長 ホ ル モン I (P 0 1 3 4 3)、 免 疫 グロブリンG、免疫グルブリン軽鎖(および)、インターフェロン (P01308)、リゾチーム(P61626)、インターロイキン・1 (P01583)、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 - 1 2 p 4 0 (P 2 9 4 6 0) 、インター ロイキン - 1 3 (P 3 5 2 2 5)、インターロイキン - 1 6 (Q 1 4 0 0 5)、L 1 細胞 接着分子(P32004)、乳酸脱水素酵素(P00338)、ロイシンアミノペプチダ ーゼ(P28838)、メプリンA - サブユニット(Q16819)、メプリンA -サブユニット(Q16820)、ミッドカイン(P21741)、MIP2 - (CXC L 2、P 1 9 8 7 5)、M M P - 2 (P 0 8 2 5 3)、M M P - 9 (P 1 4 7 8 0)、木 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(P10451)、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(P09455)、リボヌクレアーゼ、S100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 (N H E 3 、 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(P21673)、TGF- 1(P01137)、トラスフ ェリン (P 0 2 7 8 7) 、トレフォイル因子 3 (T F F 3 、 Q 0 7 6 5 4) 、 T o l l 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、P07911)。

20

30

40

50

[0091]

リスク層化を目的として、アディポネクチン(Q15848)、アルカリホスファター ゼ(P05186)、アミノペプチダーゼN(P15144)、カルビンジンD28k(P05937)、シスタチンC(P01034)、F1F0 ATP分解酵素の8サブユニット(P03928)、 - グルタミルトランスフェラーゼ (P19440)、GSTa(- グルタチオン - S - トランスフェラーゼ、P0826 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 09211), IGFBP-1(P08833), IGFBP-2(P18065), I G F B P - 6 (P 2 4 5 9 2) 、内在性膜タンパク質 1 (I t m 1 、 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 - ロイキン - 18(Q14116)、IP - 10(10kDaのインターフェロン -誘導タンパク質、P02778)、IRPR(IFRD1、O00458)、イソバレリ ル - C o A 脱水素酵素(I V D、 P 2 6 4 4 0)、I - T A C / C X C L 1 1 (O 1 4 6 25)、ケラチン19(P08727)、Kim-1(A型肝炎ウイルス細胞受容体1、 O 4 3 6 5 6)、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)、リポカリン2(NGAL、P80188)、MCP-1 (P 1 3 5 0 0)、 M I G (- インターフェロン誘導モノカイン Q 0 7 3 2 5)、 M I P-1a(P10147)、MIP-3a(P78556)、MIP-1 (P1323 6) 、 M I P - 1 d (Q 1 6 6 6 3) 、 N A G (N - アセチル - - D - グルコサミニダ ーゼ、 P 5 4 8 0 2) 、有機イオン輸送体(OCT2、O15244)、オステオプロテ ジェリン(O 1 4 7 8 8)、 P 8 タンパク質(O 6 0 3 5 6)、 プラスミノーゲン活性化 因子阻害剤 1 (P A I - 1 、 P 0 5 1 2 1) 、 P r o A N P (1 - 9 8) (P 0 1 1 6 0)、タンパク質ホスファターゼ1 - (PPI - 、P62140)、Rab G D I - (P 5 0 3 9 5) 、 腎カリクレイン (Q 8 6 U 6 1) 、 内在性膜タンパク質の R T 1 . 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 1 A (s T N F R - I 、 P 1 9 4 3 8) 、 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-II、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(1つまたは複数の)結果と組み合わせてもよい。

[0092]

本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの(1つまたは複数の)結果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、NS AID、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 B U N 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(1つまたは複数の)結果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,17th Ed.,McGraw Hill,New York,pages 1741-1830,ならびにCurrent Medical Diagnosis&Treatment

2008,47th 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

[0093]

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。

[0094]

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リて、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GFR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(GFR)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(GFR)を計算することができる。典型的には、GFRをm1/分の単位で表す。

[0095]

(数1)

G F R = 尿中濃度×尿流量/血漿濃度

[0096]

体表面積に対するGFRの正規化によって、約1.73m² あたり約75-100m1/分のGFR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。

[0097]

糸球体濾過量(GFRまたはeGFR)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GFR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GFRを10~20%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。

[0098]

クレアチニンの尿中濃度の値(U_Cr)、尿流量(V)、およびクレアチニンの血漿濃度(P_Cr)の値が分かっている場合、クレアチニン・クリアランス(CCr)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_{Cr}×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、

[0099]

【数2】

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

数学的に表される。

[0100]

10

20

30

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24時間の採尿が行われ、その後、血液の比較試験が行われる。

[0101]

(数3)

C c r = U c r x 2 4 時間の体積 / P c r x 2 4 x 6 0 分

[0102]

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、CCTは体表面積(BSA)について補正され、平均サイズを有するヒトと比較して、m1/分/1.73m²として表される。ほとんどの成人は、1.7(1.6~1.9)に近いBSA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BSAについて補正されたCCrを有するべきである。

10

[0103]

(数4)

 $C_{C_{r-4}} \equiv C_{C_{r}} \times 1.73 / BSA$

[0104]

(収集が完全である時でさえ、)糸球体濾過量(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・クリアランス測定の精度は制限される。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。

20

[0105]

m L / k g / h r 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 2 4 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、 R I F L E 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、 B a g s h a w

30

e t 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)。

[0106]

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の取りやめ、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

40

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。

[0107]

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。

【実施例】

[0108]

【実施例1】

[0109]

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 2 5 0 人の成人を登録する。この研究に登録するためには、各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;

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 腎損傷のかなりの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。

[0110]

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)を各患者から収集する。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., San Diego, CA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。

[0111]

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、研究試料を得るのと同時に)、血清クレアチニンをその場で調べる。さらに、各患者の状態を、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。

[0112]

造影剤投与に先立って、各患者に、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(

10

20

30

40

クラスIII - I V または肺水腫の病歴) = 5 ポイント; 7 5 歳を超える年齢 = 4 ポイント; 男性の場合 3 9 %未満のヘマトクリット値、女性の場合 3 5 %未満のヘマトクリット値。女性の場合 3 5 %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 = 1 0 0 m L ごとに 1 ポイント; 1 . 5 g / d L 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 G F R 4 0 - 6 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m 2 = 2 ポイント、 2 0 - 4 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m 2 = 4 ポイント、 2 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m 2 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: C I N または透析のリスク: 5 以下の合計ポイント = C I N のリスク - 7 . 5 %、透析のリスク - 0 . 1 2 %; 1 1 ~ 1 6 の合計ポイント = C I N のリスク - 2 6 . 1 %、透析のリスク - 1 . 0 9 %; 1 6 を超える合計ポイント = C I N のリスク - 5 7 . 3 %、透析のリスク - 1 2 . 8 %。

【実施例2】

[0 1 1 3]

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、各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 (Wijeysundera 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、 R I F L E 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。

[0114]

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)を各患者から収集する。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・1ock)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.,San Diego,CA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。

【実施例3】

[0115]

20

10

30

40

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にいることが期待される約900人の成人を登録する。この研究に登録するためには、各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 2 4 時間以内に医師向けコンピューター受注システム(C P O E)で注文した I V 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)を経て入院することが期待されること;

および / または登録後少なくとも 2 4 時間の間、ICUに入院することが期待されること

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;

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; 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。

[0116]

インフォームド・コンセントを提出した後、EDTA抗凝固処理血液試料(10mL)および尿試料(25~30mL)を各患者から収集する。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)、および48(±2)時間の時点で、ならびにその後、患者が入院する7~14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-1ock)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., San Diego, CA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。

【実施例4】

10

20

30

40

[0117]

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96ウェルポリスチレンマイクロプレートのウェルの中に固定化する。検体標準物質および試験試料を適切なウェルの中にピペッターで入れ、存在する全検体を固定化抗体と結合させる。結合しなかった全物質を洗い流した後、この検体が結合する西洋ワサビペルオキシダーゼに結合させた二次抗体をこれらのウェルに添加し、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。結合しなかった全ての抗体・酵素試薬を除去するための洗浄後、テトラメチルベンジジンおよび過酸化水素を含む基質溶液をこれらのウェルに添加する。この試料中に存在する検体量に比例して呈色する。呈色反応を止め、色の強度を540nmまたは570nmで測定する。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る。

[0118]

以下の実施例において、以下のように濃度を表す:可溶性の終末糖化産物特異的受容体-pg/mL、殺菌性透過性増強タンパク質-pg/mL、インターロイキン12-pg/mL、線維芽細胞増殖因子23-ng/mL、および腸の脂肪酸結合タンパク質-pg/mL。

【実施例5】

[0119]

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。

[0120]

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、(1つまたは複数の)慢性疾患診断、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。

【実施例6】

[0121]

RIFLEステージ 0 における患者の腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー集中治療室(ICU)の患者を、RIFLE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)のように腎臓状態によって分類した。

[0122]

2 つのコホートを、ステージ 0 を越えて進行しなかった(コホート 1)患者、および 1 0 日以内にステージ R 、 I 、または F に到達した(コホート 2)患者として定義した。 I C U の患者内に生じる正常なマーカー変動を調べ、それによって A K I 状態を監視する有

10

20

30

40

用性を評価するために、コホート 1 から収集した尿試料においてマーカーレベルを測定した。コホート 2 のステージR、 I 、または F に達する前の 0 時間、 2 4 時間、および 4 8 時間の時点で患者から収集した尿試料において、マーカー濃度を測定した。以下の表において、 I + I - 1 2 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、この実施例(0 対 I 、 I 、 I 、 I)について 2 4 時間前とは、ステージR(または I における試料がない場合は I 、または I もしくは I における試料がない場合は I 、または I もしく I における試料がない場合は I 、または I の 1 2 3 I

[0124]

コホート1(RIFLE 0に留まる対象)とコホート2(RIFLE R、IまたはFに進行する対象)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(「ptc」として示される)。標準誤差を、Hanley,J.A.,and McNeil,B.JThe meaningand use of the area undera receiver operating characteristic (ROC)curve.Radiology(1982)143:29-36に記載されているように計算した。p値を、両側Z検定を用いて計算した。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

カーを示す。【 0 1 2 5 】

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した。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。

[0126]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図1に示す。

【実施例7】

[0127]

RIFLEステージ 0 および R における患者の腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例6に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージRには達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を、コホート1の非損傷ステージ0の患者と共にグループ化した。この実施例のコホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージIまたはFに達する0、24、および48時間以内に収集した尿試料中のマーカー濃度を、コホート2(についての解析)に含めた。

10

20

30

40

[0128]

コホート1(RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0129]

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した。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。

[0130]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図2に示す。

【実施例8】

[0131]

ステージ R からステージ I および F に進行する患者において 腎臓の状態を評価するため の腎臓損傷マーカー

実施例6に記載したように、患者を分類し、解析したが、ステージRには達した患者のみをこの実施例に含めた。コホート1は、10日以内にステージRに達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を含み、コホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージRに達する12時間以内に収集した尿試料中のマーカー濃度を、コホート1およびコホート2の両方についての解析に含めた。

[0132]

コホート1(RIFLE Rに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに 進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0133]

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した。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。

[0134]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図3に示す。

【実施例9】

[0 1 3 5]

RIFLEステージ 0 における患者において腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例 6 に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージ R または I には達したがステージ F に進行しなかった患者をこの解析から外した。非損傷ステージ 0 の患者をコホート 1 に含める。この実施例のコホート 2 は、ステージ F に進行した患者のみを含んだ。尿試料中のマーカーの最高濃度を、コホート 1 の各患者(についての解析)に含めた。ステージ F に達する 0 、 2 4 、および 4 8 時間以内に収集した尿試料中のマーカーの最高濃度を、コホート 2 の各患者(についての解析)に含めた。

[0136]

コホート1(RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0 1 3 7]

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した。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。

[0 1 3 8]

本 発 明 の 様 々 な マ ー カ ー に つ い て の こ れ ら の 3 つ の 解 析 結 果 を 図 4 に 示 す 。

【実施例10】

[0139]

R I F L E ステージ 0 における患者において腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

10

20

30

40

集中治療室(ICU)の患者を、RIFLE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)のように腎臓状態によって分類した。

[0140]

2 つのコホートを、ステージ 0 を越えて進行しなかった(コホート 1)患者、および 1 0 日以内にステージ R、 I、または F に到達した(コホート 2)患者として定義した。 I C U の患者内に生じる正常なマーカー変動を調べ、それによって A K I 状態を監視する有用性を評価するために、コホート 1 から収集した血液試料の血漿成分においてマーカーレベルを測定した。コホート 2 のステージ R、 I、または F に達する前の 0 時間、 2 4 時間、および 4 8 時間の時点で患者から収集した血液試料の血漿成分において、マーカー濃度を測定した。以下の表において、 + / - 1 2 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、この実施例(0 対 R、 I、 F)について 2 4 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 2 4 時間(+ / - 1 2 時間)前を意味する。

[0141]

市販のアッセイ試薬を用いて、標準的なイムノアッセイ法により、各マーカーを測定した。受信者動作特性(ROC)曲線を、各マーカーについて作成し、各ROCに、尿排のの積(AUC)を決定した。血清クレアチニン測定値(sCr)に基づくように、尿排出量のいまたは原体に定まるに、または血清クレアチニン測定値もしくは尿排出量のの理では、ステージR、I、またはFに定まるまでは、ステージR、I、またはFに定まるまでは、ステージののコホートは、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、ステージののコホートは、血清クレアチニン測定値を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、ステージののコホートは、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に定まる患が尿排出量の両方にいてステージのにいる患者のみを含む。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ステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、最も重篤なRIFLEステージのにステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、最も重篤なRIFLEステージを生み出す判定法を用いた。

[0 1 4 2]

コホート1(RIFLE 0に留まる対象)とコホート2(RIFLE R、IまたはFに進行する対象)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(「ptc」として示される)。標準誤差を、Hanley,J.A.,and McNeil,B.JThe 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 に計算した。p値を、両側 Z 検定を用いて計算した。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。

[0 1 4 3]

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した。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。

[0144]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図5に示す。

【実施例11】

50

10

20

30

10

20

30

40

50

[0 1 4 5]

R I F L E ステージ 0 および R における患者の腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例10に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージRには達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を、コホート1の非損傷ステージ0の患者と共にグループ化した。この実施例のコホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージIまたはFに達する0、24、および48時間以内に収集した血液試料の血漿成分中のマーカー濃度を、コホート2(についての解析)に含めた。

[0146]

コホート1(RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0147]

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した。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。

[0 1 4 8]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図6に示す。

【実施例12】

[0149]

ステージ R からステージ I および F に進行する患者において 腎臓の状態を評価するため の腎臓損傷マーカー

実施例10に記載したように、患者を分類し、解析したが、ステージRには達した患者のみをこの実施例に含めた。コホート1は、10日以内にステージRに達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を含み、コホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージRに達する12時間以内に収集した血液試料の血漿成分中のマーカー濃度を、コホート1およびコホート2の両方についての解析に含めた。

[0 1 5 0]

コホート1(RIFLE Rに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに 進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0151]

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した。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。

[0152]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図7に示す。

【実施例13】

[0153]

RIFLEステージ 0 における患者において腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例10に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージRまたはIには達したがステージFに進行しなかった患者をこの解析から外した。非損傷ステージ 0の患者をコホート1に含める。この実施例のコホート2は、ステージFに進行した患者のみを含んだ。コホート1の各患者に由来する血液試料の血漿成分中のマーカーの最高濃度を含めた。ステージFに達する 0、 2 4、 および 4 8 時間以内に収集した、コホート2の各患者に由来する血液試料の血漿成分中のマーカーの最高濃度を含めた。

[0154]

コホート1(RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0 1 5 5]

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した。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。

[0156]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図8に示す。

[0157]

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および実証したが、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。

[0158]

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。

[0159]

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。

[0160]

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。

[0161]

他の実施形態を、以下の特許請求の範囲に記載する。

10

20

【図1-1】

フェリチン ×C・またはUO

	AK1×デ·	・ジの時間前	AKIX7-3	ジェキ時間消	AKI ステージ	248時間前
	世界一ト1	コホート 2	电磁电压 1	コホート2	= # 1- 1	コホート2
中央領	34.350	41.300	34,350	44.350	34.350	45.200
早均值	97,959	100.261	97.959	156.546	97.959	111.000
標準額差	185,485	190.594	185.485	277.824	185.485	182,600
p (t-1約位		0.935		0.047		0.729
从线	0.107	0.217	0.107	0.290	0.107	0.416
45.66	997.000	997.000	997.000	1174.000	997,000	894.000
n CARD	248	53	248	62	248	27
n (20-8)	103	53	10.3	62	103	27
Cros					•	
	AKiX*-	ジの時間前	AKI29-	ジ24時間前	AKIステー	ジェ8時間前
	コポート」	コポート 2	コホートエ	コホート2	コホート)	コホート2
单头插	-10.500	32.550	40.500	63.750	40,500	88,000

		2 0 s 4 mills	ARIA7	5 2 4 FUIDIN	V V I V A - N A A M M M M		
	コポートエ	= #: - 1· 2	コホート!	コホート2	コホートコ	コホート2	
单束值	-10.500	32.550	40.500	63.750	40.500	88.000	
學的問	109.743	99.098	109.743	155.644	109.743	121.287	
微矩转至	198.027	167.815	198.027	264.077	198.027	125.722	
p (1-100)		0.813		0.261		0.829	
最終	D.E07	0.428	0.107	0.290	0.107	0.416	
最高	1174.000	689.000	1174.000	1174.000	1174.000	433.000	
和 (減(格)	440	20	440	26	440	14	
n (25-87)	169	20	169	26	169	14	

	AKTAF.	ジロ時間前	AK LステーS	2.4 時間前	AKIステージ	4.8時間後
	コポート1	コホート2	コホートし	コポート2	28-1 2	#- F-2 .
中央値	31.950	51.300	31.950	42.000	31.950	45.200
平均能	97.101	117.587	97.101	147.104	97.101	113,561
標準解析	184.655	198.637	184.655	261.427	184.655	186.735
p (t-協想		0.498		0.111	i	0.674
最低	0.107	0.217	0.107	2.380	D.107	0.614
最高	997.000	997.000	997.000	997.000	997.600	894.000
n (2004)	212	47	212	52	212	25

Critiu0	AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	n>#-+1	π⊐#: F 2	р
	O REED	0.51	0.044	248	53	0.744
	2 4 時期	0.56	0.042	248	62	0.137
	4 8 MHI	0.54	0.060	248	27	0.519
* C * 0.2						

	4.8 MH	0.54	0.060	248	27	0.519
s C r o A						
	AK(ステー ジ前の時間	AUC	SE	n=a=+1	カンホート2	Р
- 1	の時間	0.46	0.064	440	20	0.485
[3.4 13 [8]	0.55	0.060	440	26	0.372
[4.8 (6) 13	0.60	0.081	440	14	0.235
UD03						

A X I ステー シ前の時間	AUC	SE	N=#-11	104-F2	P
0.1818	0.59	0.047	212	47	0.068
2 4 19 81	0.58	0.045	212	52	0.079
4 8 19 81	0.56	0.063	212	25	0.346

5	С	ŧ	ż	17	0	

A K Lステージ仮の時間	カットオフ 値	58 AM	特思度	四分位取	OR	959	
G ## RI -	19.4	72%	34%	1			
	8.84	81%	20%	2	0.8	0.5	1.2
	3.66	91%	9%	3 -	1.4	1.0	2.0
	71.8	32%	70%	4	1.3	0.9	1.8
	109	19%	80%				
	258	11%	90%				

【図1-2】

2 4 14 10	23.4	71%	37%	1	1	1 1	
	10.6	81%	23%	2	0.9	0.6	1.3
	4.23	90%	10%	3	1.2	0.8	1.7
	71.8	39%	70%	4	1.9	1.4	2.6
	109	27%	80%				
	258	15%	90%				
4.8 (0) (0)	17.7	70%	32%	1	T"-		
	9.56	81%	21%	2	0.5	0.2	1.2
	5.7	93%	14%	3	1.0	0.5	1.8
	71.8	37%	70%	4	1.3	0.7	2.3
	109	26%	80%				
	258	11%	90%				

A K. L ステージ前の時間	カットボフ 恒	55.10	45 JR /E	理分位数	OR		RO %CI
0.8981	13.2	70%	24%	1			
	6.92	80%	13%	2	0.8	0.3	2.0
	3.98	90%	7%	3	0.8	0.3	2.0
	84.7	2.5%	70%	- 4	1.4	0.7	2.9
	123	20%	80%				
	265	15%	90%				
2.4 [4]	17.3	73%	28%	1			
	13.2	85%	24%	2	0.6	0.3	1.5
	2.08	92%	4%	3	1.2	0.6	2.2
	84.7	46%	70%	4	1.5	0.9	2.7
	123	27%	80%				
	265	15%	90%				
4 8 8 9 88 1:	55.5	71%	60%	1			
	9.56	86%	18%	2	0.0	0.0	па
	7.59	93%	15%	3	1.3	0.5	3.2
	84.7	50%	70%	4	1.3	0.5	3.1
	123	36%	80%				
	265	14%	90%			$\overline{}$	

A K 1ステージ前の時間	カットボフ 紙出		持官的	四分位数	OR		Rø %Cl
O #9.50	33.4	70%	52%	1			
	19	81%	34%	2	0.8	0.5	1.5
	5.17	91%	13%	3	1.9	1.2	3.0
	71.6	43%	70%	4	2.7	1.7	4.1
	109	28%	81%				
	258	13%	90%				
2 4 10 [2]	26.9	71%	44%				
	19.4	81%	35%	2	1.0	0.6	1.6
	9.56	90%	20%	3	1.5	1.0	2.3
	71.6	37%	70%	- 4	2.1	1.4	3.1
	109	25%	81%				
	258	13%	90%				
4.8時間	17.7	72%	33%	I			
	13.9	80%	28%	2	1.0	0.4	2.4
	7.35	92%	16%	3	1.2	0.6	2.7
	71.6	40%	70%	4	1.9	1.0	3.8
	109	28%	81%				
	258	12%	90%			T	

【図1-3】

リゾチームC

s C r ±t.tt.GO

	AKIステージの	NE DE AN	AKIステージ2	4 時間前	AKIXテージョ	海間部8
	□#~-}1 ⊐:	5-12.	25-11 20	k 1-2 ?	コホート1 >	ホート 2
中央値	22.461	26.381	22.461	27.494	22.461	28.300
华均征	20.833	24.456	20.833	26.558	20.833	24.027
傑里斯蒙	12.090	10.450	12.090	9.250	12.090	13.028
p (1-463)		0.065		0.002		0.232
A5 05	1.029	0.594	1.029	0.656	1.029	0.806
Maria.	57.487	40.257	57.487	43.342	57,487	42.657
n (268)	116	51	116	57	116	26
n (28%)	98	51	98	57	98	26

	AKIステー	ジの時間前	AKIステー:	ジ24時収前	AK1×ケー:	21.8時間前
	⇒ # − ⊁ 1	5 年 - 5 2	20%- F1	⇒ # ← 1- 2	コポート1	24-3:0
中央値	24.628	30.527	24.628	27.343	24.628	31.678
平均值	22.161	24.218	22,161	27.076	22.161	30.479
世年前差	11.240	13.336	11.240	12.980	11.240	12.049
p (t—166±i		0.471		0.048		0.008
最低	0.594	0.998	0.594	0.894	0.594	4.049
最高	57.487	39.333	57.487	42.841	57.487	44.761
n (BCSF)	257	17	257	23	257	14
n (()(者)	158	17	158	23	158	14
じひのみ						

	AKIZテー	ジロ時間前	AKIステージ	2.4時間前	AKIAテー:	ジル8時間前
	コホート1	コホート2	コポート1	□ ホート 2	コポートし	= # 1- 2
中央値	23.243	26.213	23.243	27.460	23.243	28.675
平均值	21.978	25.096	21.978	27.228	21.978	24,968
標準解整	12.400		12.400	6.901	12.400	12.427
p (t—1960)		0.127		0.008		0.297
最轻	1.029	0.594	1.029	0.656	1.029	0.806
Rt 14	57.487	40.257	57.487	43.342	57.487	39.968
n (AUN)	105	45	105	46	105	23
n (追者)	84	45	84	46	84	23

AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	ŋ=#- - 1	血コホート2	p
0版間.	0.61	0.049	116	51	0.025
2.4時間	0.66	0.045	116	57	0.000
4.8.1610)	0.60	0.064	116	26	0.124

	A.K.コステー ジ前の時間	AUC	SE	11-11-11	n⊃3	p
	9.95%	0.60	0.075	257	17	0.198
	2.4.59間。	0.63	0.065	257	23	0.038
	4_8JRIM	0.72	D.079	257	14	0.006
UOOA						

AKIステージ前の時間	AUC	SE	n⊃ホート!	n ⊐#*- } 2	р
O TOTAL	0.59	0.052	105	45	0.094
2 4 時報	0.64	0.051	105	46	0.007
4.8.AV.00.	0.59	0.068	105	23	0.187

s C T ± たはUO

A K 1 ステージ前の時間	カットオフ 値	供应	特別度	服分权故	OR		R Ø % ⊆ [
O EXPL.	21.130618	71%	47%]			
	14.977273	80%	35%	2	1.7	1.0	3.1
	10.035971	90%	28%	3	3.0	1.7	5.1
	27.564576	47%	71%	- 4	3.3	1.9	5.6
	30.105337	29%	80%				
	36.478149	10%	91%	1			

【図1-4】

2.4時間	24.630996	70%	59%	1	1	1 1	
	23.279494	2218	55%	2	2.4	1.3	4.4
	8.3125	91%	22%	3	4.9	2.8	8.6
	27.564576	47%	71%	4	5.1	2.9	9.0
	30.105337	32%	80%				
1	36.478149	9%	91%			1	
4.81010	22.106274	73%	50%				
	9.1025641	81%	23%	2	0.3	0.1	1.2
	2.040264	92%	3%	3	1.7	0.8	3.3
	27.564576	58%	71%	4	1.6	0.8	3.2
1	30.105337	31%	80%				
	36,478149	15%	91%				

AK (ステージ前 の時期	カットオウ ic	18.00	神樂後	別の飲取	OR		Rø %C
0.05191	14,977273	71%	28%	11177,14144		1 -	ri-
	13.729017	82%	27%	2	1.0	0.3	3
	1.0289116	94%	3%	3	0.3	0.0	4
	28.763298	59%	70%	4	3.7	1.5	9.
	31.107011	47%	80%				$\overline{}$
	34.550129	18%	90%				_
2 4 時間	22.106274	74%	40%	1			
	15.147472	83%	29%	2	0.7	0.2	2
	4.4785714	91%	9%	. 3	1.3	0.5	3.
	28.763298	48%	70%	4	3.1	1.5	6.
	31.107011	48%	80%			T	$\overline{}$
	34.550129	39%	90%				
4 8 19101	27,845745	71%	6.5%	1			
	24.526248	86%	50%	2	0.5	0.0	9.
	9.1025641	93%	19%	3	2.0	0.4	9.
	28.763298	64%	70%	4	3.7	1.0	14
	31.107011	50%	80%				
	34.550129	43%	90%				

AKIステージ前 の時間	カットオフ 質	88.00	特無度	四分位数	OR		Rø %C∣
O時間	21.299157	71%	43%	1		Ť I	
	19.058577	80%	40%	2	4.3	2.0	9.3
	13.729017	91%	33%	3	7.0	3.3	15.0
	28.807531	33%	70%	4	3.4	1.5	7.5
	31.987448	18%	80%				
	38.856089	2%	90%				
2 4 時間	24.375	72%	53%	1			
	23.417553	80%	51%	2	9.1	2.6	32.2
	22.106274	91%	46%	3	17.5	5.1	60.6
	28.807531	37%	70%	4	8.1	2.3	28.9
	31.987448	17%	80%			1	
	38.856089	7%	90%				
4.8時間	23.279494	74%	51%	1			
	9.5016611	83%	23%	2	0.4	0.1	1.6
	2.040264	91%	2%	3	2.1	1.0	4.6
	28.807531	43%	70%	4	1.5	0.7	3.4
	31.987448	22%	80%				
	38.856089	13%	90%			1	

【図2-1】

フェリチン

	AKI×ラージ	2.0時間適	A K J ステージ	22.4 時間前	AKIステージ48時間前		
	20 H - F 1	コポート2	= #: - 1	p ホート2.	コポートエ	コポート2	
中央値	33.200	57.400	33.200	70.500	33.200	77.450	
平均額	98.814	116.972	98.814	170.717	98.814	118.590	
装削减减	187.253	191.717	187.253	288.327	187.253	199.036	
p (t-180)	1	0.626	1	0.036		0.662	
A2-86:	0.107	2.440	0.107	2.860	0.107	7.030	
64.64	1174.000	997.000	1174.000	1174.000	1174.000	894,000	
n (308)	419	27	419	36	419	18	
a ((8.8)	164	. 27	164	36	164	18	

	A K I ステージ		A K J ステージ	24時間前	AKIAFE	ジ48時間前
	□ # = -1	コポート2	コホート1	コポート2	2 # - 1 t	$=3i-1\cdot 2$
中央値	37.950	119.000	37.950	66.400	37.950	88.800
平均直	106.640	102.282	106.640	223.407	106.640	118.956
医寒間差	193.149	95.260	193.149	376.494	193.149	109.736
p (t-1919		0.960		0.079		0.866
AL IS	0.107	4.050	0.107	2.860	0.107	9.590
最高	1174.000	225.000	1174.000	1174.000	1174.000	356,000
n (試得)	518	5	518	9	518	7
n (生者)	199	5	199	9	199	7

	AK L ステージ	0時間前	A K I スナージ 2	4 15 (3) (6)	AKIステー	ジ48時間前
	コポート1	コホート2	□ # = F 1 = p	#s- F-2 1	コホートコ	コホート2
中央征	34.000	64.850	34.000	70.500	34.000	64.100
平均省	100.927	149.219	100.927	173.464	100.927	122,721
操作偏差	186.665	251.858	186.665	291.899	186.665	211,280
p (t- 60)		0.216		0.053		0.650
彩幣	0.107	2.440	0.107	7.960	0.107	7.030
RG KI	1174.000	997.000	1174.000	997.000	1174.000	894,000
D (34%)	352	26	352	30	352	1€
n(患者)	133	26	133	30	133	16
anituo!						

	AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	n==+-1:	n=#- ⊦ 2	Р
	0.09101	0.62	0.059	419	27	0.039
	2 4 15 10	0.64	0.051	419	36	0.007
	4.83910	0.64	0.072	419	18	0.048
カみ		_				
	AKIA9-	AUC	SE	カコホートし	n = a + 1 + 2	р

	N. Hell and with first	l.	ľ	1		
	D時間	0.56	0.134	518	5	0.674
	2 4 0 18	0.63	0.101	518	9	0.210
	4.8.1812	0.68	0.113	518	7.	0.118
U O O A						
	AKIステージ前の時間	AUC	SE	nusk-F1	n =∴-1-2	Р
	O FA [ii]	0.63	0.060	352	26	0.028
	2 4 67181	0.62	0.057	352	30	0.031

	4.84%	0.63	0.076	352	L	16 0	.098		
s С т З	itauo.								
	AK(ステージ前の時間		カットオン 値	95 Mg	打架座	世分代数	OR		RO %CI
- 1	0 117 711		38	70%	54%	1			
- 1		[29.5	81%	47%	2	1.3	0.4	4.3
- 1		T I	9.17	93%	21%	3	3.6	1.5	8.7

【図2-2】

2 4 時間	36.8	72%	53%	1 1 3		I	I
	22.3	81%	39%	2	1.5	0.6	3.6
	9.75	92%	22%	3 1	3.5	1.8	6.9
	71.8	47%	70%	4	3.5	1.8	6.9
	116	33%	81%	1			
	263	1.4%	90%	1		1	
4 8 0 14	36.1	72%	53%			†	
	29	83%	47%	2	1.5	0.3	8.0
	9.56	94%	22%	3	2.6	0.6	10.5
	71.8	50%	70%	4	4.2	1.2	14.8
	116	17%	81%	1			
	263	6%	90%	-		ì	
r 00%	-						
	カットオフ		T			0	R Ø
AK「ステージ前の時間	- 54	6818	47 W/12	网分位取	OR	9.5	% C I
0.15(8)	9.17	80%	18%	1			
	9.17	80%	18%	2	0.0	0.0	na
	3.99	100%	8%	3	0.0	0.0	na
	84.1	60%	70%	- 4	1.5	0.3	7.9
	125	40%	80%	i			
	265	0%	90%				
2 4 時間	32.8	78%	45%	1		T	
	19.7	89%	32%	2	2.0	0.1	39.0
	2.82	100%	6%	3	2.0	0.1	39.0
	84.1	44%	70%	4	4.1	0.3	48.5
	125	22%	80%				
	265	22%	90%				
4 8 19151	84.7	71%	70%	ï			
	77.2	86%	68%	2	0.0	0.0	па
	9.56	100%	19%	3	4.1	0.3	48.5
	84.1	71%	70%	4	2,0	0.1	39.0
	125	14%	80%				
	265	14%	90%				
1のみ							•
	カットオク	T				0	R Ø
AKIステージ前の時間	18	経機	特異度	超分位数	OR	9 5	%CI
0 時間	38	73%	53%	1			
	30	81%	46%	2	2.6	0.6	10.5
	16.4	92%	30%	3	5.5	1.6	18.6
	73.6	46%	70%	4	4.8	1.4	16.7
	117	31%	30%				
	265	12%	90%				
2 月野間	36.8	73%	52%	1			
	22.2	80%	37%	2	1.3	0.5	3.2
	9.75	90%	20%	3	3.0	1.5	6.1
	73.6	43%	70%	- 4	2.6	1.3	5.5
	117	30%	80%				
	265	13%	90%				
481410	29.4	75%	45%	1			
	29	81%	45%	2	4.1	0.3	50.1
	19.7	94%	34%	3	4.1	0.3	50.3
	73.6	44%	70%	4	7.5	0.8	73.6
	117	25%	80%				
	265	6%	90%				

【図2-3】

リゾチームC

5	С	r	###UO

	AKIZテージ	20時間前	AKIステージ	2.4 喧闘前	AKIXテー:	248時間面
	2025 B-1	コホート2	piské s k it	コポートとに	and: - ~ Iv I	⇒ # = 1 5
中央値	24.631	23.681	24.631	27.494	24.631	26.736
95.25) MS	22.074	23.415	22.074	26.699	22.074	23.860
総修製品を	11.565	10.512	11.565	10.821	11.565	13.261
p (1-168)		0.593		0.027		0.532
26.53	0.656	0.813	0.656	0.594	0.656	0.806
Ak 86	57.487	41.051	57.487	42.952	57.487	42.841
n (4884) n	242	23	242	35	242	18
n (患者)	158	23	158	35	158	18

s C r Ø A						
	AK (メデーS	- 0 時間機	AKIステージ	2.4時間前	AKI ステー	シュ8時間前
	= 4: - 5 T	コホート2	コホート1	コポート2	= # - k (コポート2
中央値	24.794	34.763	24.794	34.993	24.794	39.315
平均值	22.553	34.763	22,553	27.804	22.553	33.770
情心研究	11.406	2.037	11.406	15.251	11.406	13.611
p (s1667)		0.132		0.203		0.011
最進	0.594	33.323	0.594	3.314	0.594	4.049
最高	57.487	36.204	57.487	40.240	57.487	42.841
n GKW)	314	2	314	8	314	7
n (患者)	187	2	187	8	187	7

0004						
	AKIステージ	の時間前	AK127-	ジ24時間前	AKIステー:	2.4.8時間前
	コホート;	コホート2	コホート1	四水一子2:	コホート1	コポート2
中央道	25.397	23.681	25.397	27.501	25.397	26.736
平均值	23.056	23.425	23.056	27.304	23.056	22.671
网络福祉	11.321	10.689	11.321	9.425	11.321	10.874
p (x -1600)	l .	0.881	l	0.051		0.896
A2 85	0.656	0.813	0.656	0.594	0.656	0.806
旅游	57.487	41.274	57.487		57.487	34.512
n (2004)	208	23	208	30	208	16
n (10.20)	121	22	171	70	121	16

CrまたほU0	100					
	AKIステージ前の時間	AUC	SE	nom-F1	n=ホート2	P
	0 uA &l	0.52	0.064	242	2.3	0.704
	2.4時間	0.61	0.053	242	35	0.034
	4 8 47 12	0.55	0.072	242	18	0.491
s C r OA						
	AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	n=:+- ⊦ 1	p=ホート2	Р
	O UV PH	0.99	0.150	214	1	0.010

	2.4 時間	0.68	0.106	314	8	0.096
	4 8 06 MI	0.81	0.100	314	7	0.002
UOOA						
	AKIステー ジ族の時間	AUC	SE	n=#-}1	u⊃#- 5	Р
	O REMA	0.49	0.063	208	23	0.913
	2.4.映鏡	0.60	0.058	208	30	0.081
	4.83931	0.50	0.075	208	16	0.989

AKIステージ前 の時間	カットオフ Ti	94.16	23. 强度	用分位款	OR		R⊅ %CI
0 29 間	18.391854	74%	34%	1			
	12.697595	83%	26%	2	2.1	1.0	4.8
	10.035971	91%	22%	3	1.3	0.5	3.3
	28.807531	30%	70%	4	1.5	0.6	3.7
	31.316489	22%	80%	1			
	34.926199	17%	90%				

【図2-4】

2 4 88 118	24.257362	71%	48%	1	1		i
	23.172237	80%	41%	2	2.4	1.1	5.3
	4.4785714	91%	9%	3	2.8	1.3	5.8
	28.807531	40%	70%	- 4	3.4	1.6	6.9
	31.316489	34%	80%				
	34.926199	20%	90%				
4 8 85131	21.93118	72%	40%	1			
	8.3125	83%	18%	2	0.6	0.2	1.8
	4.0313953	94%	8%	3	0.8	0.3	2.0
	28.807531	39%	70%	-4	1.2	0.6	2.7
	31.316489	33%	80%		1		
	34.926199	17%	90%				

		34.926199	17%	90%				
r 003/								
	AKIステージ前 の時間	カットオフ 値	18.81	45 10.10	四分位章	OR	OR20 95%C1	
	0 時間	33.031915	100%	84%	1			
		33.031915	100%	84%	2	na	na	na.
	1	33.031915	100%	84%	3	па	na	пæ
		28.866837	100%	70%	-4	na	na	na
		31.517286	100%	80%			1	
		34.98155	50%	90%				
	2.4 時間	27.343096	75%	61%	1			
		4.4785714	88%	9%	2	0.0	0.0	na
		3.2642053	100%	7%	3	0.5	0.0	9.8
		28.866837	63%	70%	+	2.6	0.6	10.0
		31.517286	63%	80%				
		34.98155	50%	90%				
	4.8 (548	34.926199	71%	90%	1			
		32.669654	86%	83%	2	0.0	0.0	na
		4.0313953	100%	8%	. 3	0.0	0.0	Dit.
		28.866837	86%	70%	4	6.3	0.6	65.5
		31.517286	86%	80%				
		34.98155	57%	90%				

AKIステージ前 の特闘	カットオフ att	感度	特黑度	四分佐款	OR		RO SCI
0時間	18.391854	74%	31%	1			
	12.697595	83%	23%	2	1.0	0.4	2.4
	10.035971	91%	19%	3	1.7	0.8	3.5
	29.267352	26%	71%	4	1.0	0.4	2.4
	31.440461	17%	80%				
	35.514139	17%	90%				
2 4 19 10	24.526248	70%	46%	1 .			
	22.413572	80%	37%	2	5.7	1.6	19.9
	19.023876	93%	32%	3	4.5	1.2	16.4
	29.267352	37%	71%	4	5.7	1.6	19.9
	31.440461	33%	80%				
	35.514139	20%	90%				
4 8 時間	21.93118	75%	36%	1			
	9.5016611	81%	18%	2	0.7	0.2	2.5
	4.0642857	94%	7%	3	1.3	D.5	3.3
	29.267352	31%	71%	4	1.0	0.3	2.9
	31.440461	25%	80%				
	35.514139	0%	90%				

【図3-1】

リゾチームC

* Cräciiuo

	'A K Lステージの時間値		AKIXテー?	2.4 時間前	AKIステージョ 8時間前		
	= 3t - } I	コホート2	= # = 1-1	⇒ # = † 2	28-1-1	コポート2	
中央値	25.257	29.614	25.257	29.614	25.257	29.614	
軍均值	22.261	27.507	22,261	27.507	22.261	27.507	
標準解准	11.216	9.713	11.216	9.713	11.216	9.713	
p (t−l#ů		0.056		0.056		0.056	
Aic 95	0.998	0.594	0.998	0.594	0.998	0.594	
AQ 65	43.339	40.683	43.339	40.683	43,339	40.683	
n (389)	52	23	52	23	52	23	
n (0.40)	52	23	52	23	52	23	

	AKIAテー	AKIステージ 0時間前		2.4時間前	AK Lステージ4 8時間前		
	= # - F 1	コホート2	コホートト	2 A - 2 2	⇒ # = 1 1	コポート2	
中央領	26.381	31.613	26,381	31.613	26.381	31.613	
平均低	22.583	31.390	22.583	31.390	22.583	31.390	
操作标准	14.327	3.191	14.327	3.191	14.327	3,191	
o (L-KSD		0.243		0.243	l	0.243	
42 MS	0.998	27.427	0.998	27.427	0.998	27.427	
He III	43.339	34.909	43.339	34.909	43.339	34.909	
n (24F)	19	4	19	4	19	4	
n (生者)	19	4	19	4	19	4	

	AKIZテー	ジロ時間前	AKIXテージ	2.4時間前	AKIAテー	ジ48時間前
	コホート1	コホート2	コホートト	コポート2	コホートし	コポート2
中央統	25.765	30.582	25.765	30.582	25.765	30.582
平均值	22.873	27.273	22.873	27.273	22.873	27,273
医準証金	8.941	10.671	8.941	10.671	8.941	10.671
p (t一族的		0.103		0.103		0.103
最終	2.658	0.594	2.658	0.594	2.658	0.594
He Tri	37.749	40.372	37.749	40.372	37.749	40.372
n (減料)	43	18	43	18	43	18
n (患者)	43	18	43	18	43	18

	AKIステい ジ前の時間	AUC	SE	B=30- ト1	n = # - 1-2	Р
	O BY RII	0.65	0.072	52	23	0.041
	2 4 85 411	0.65	0.072	52	23	0.041
	4.8 (\$18)	0.65	0.072	52	23	0.041
sCroa						-

	A R イステージ的の時間	AUC	SE	n=====================================	n===+- 1- 2	P
	O #YES	0.68	0.160	19	4	0.250
	2.1時間	0.68	0.160	19	4	0.250
	4.8 14 1111	0.68	0.160	19	4	0.250
UDDA						

A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	800水	B⇒#- 1-2	p
0.02110	0.67	0.080	43	18	0.038
2.4 0 (3	0.67	0.080	43	18	0.038
4 8 17 18	0.67	0.080	43	18	0.038

sC+2544UO

AKIステージ前の時期	カットオフ 直	焊機	14 JK 16:	网络拉拉	OR		Rø %C∣
0 1/5 (5)	22,413572	74%	38%	E			
1	20.313808	83%	38%	2	3.7	0.8	17.9
1	18.391854	91%	37%	3	3.7	0.8	17.9
1	28.967697	52%	71%	-4	7.2	1.6	32.8
ŀ	31.107011	39%	81%				
	34.981.55	17%	90%				

【図3-2】

2 4 09 18	22.413572	74%	38%	1	I	I	
	20.313808	83%	38%	2	3.7	0.8	17.9
	18.391854	91%	37%	3	3.7	0.8	17.9
	28.967697	52%	71%	4	7.2	1.6	32.8
	31.107011	39%	81%				
	34.98155	17%	90%		1		
4 8 65 63	22.413572	74%	38%	- 1			
	20.313808	83%	38%	2	3.7	0.8	17.9
	18.391854	91%	37%	3	3.7	0.8	17.9
	28.967697	52%	71%	4	7.2	1.6	32.8
	31.107011	39%	81%				
	34.98155	17%	90%				

A K 1 ステージ前の時間	カットオウ 妍	场线	69 97, 101	图分位故	OR		60 I
0 時間	21.299157	72%	35%	1			
	18.391854	89%	30%	2	2.4	0.4	14.3
	6.302521	94%	9%	3	1.6	0.2	11.4
	28.763298	61%	72%	4	8.4	1.6	42.6
	29.612546	56%	81%			T T	
	31.107011	50%	91%			1	
2.4時間	21.299157	72%	35%	1			
	18.391854	89%	30%	2 .	2.4	0.4	14.3
	6.302521	94%	9%	3	1.6	0.2	11.4
	28.763298	61%	72%	4	8.4	1.6	42.6
	29.612546	56%	81%				
	31.107011	50%	91%				
4.8時間	21.299157	72%	35%	1			
	18.391854	89%	30%	2	2.4	0.4	14.3
	6.302521	94%	9%	3	1.6	0.2	11.4
	28.763298	61%	72%	4	8.4	1.6	42.0
	29.612546	56%	81%				
	31.107011	50%	91%				$\overline{}$

【図4-1】

フェリチン s C + ž たはU O

	A K T スチー	ジの時間前	AKIステージ	2日時間前	AK125-	ジェ8時間前
	22 - 3 t	=i #: - 2	= # = 3 T	コホート2	= # - 1 · 1	コポート2
中央値	49,300	213.000	49.300	171,500	49,300	161,000
平均值	140.417	316.412	140.417	292.172	140.417	208.546
医卵晶素	239.822	308.409	239.822	314.501	239.822	168.133
p (t-1990)	!	0.008		0.026		0.383
最低	0.816	27.200	0.816	4.050	0.816	2.860
14:35	997.000	997.000	997.000	997.000	997.000	441.000
n (24%)	103	17	103	16	103	10
n (退省)	103	[7	103	16	103	10

	AKIAデー	ジの時間前	AKIXFE	シェイ 時間前	AK1ステージ48時間前		
	コポート」	コホート2	14-4:0	コポート2	= # - } 1	コポート 2	
中央値	66.300	189.500	66.300	95,400	66.300	102.000	
平均載	167.793	215.713	167.793	185.006	167.793	198.132	
摄塞偏差	260.408	167.984	260.408	183.157	260.408	189.231	
p (1-1970		0.607		0.854		0.797	
最低	0.816	27.200	0.816	4.050	0.816	2.860	
R2 25	1174.000	441.000	1174.000	441.000	1174.000	441.000	
n (AGH)	169	8	169	8	169	5	
n (也者)	169	8	169	8	169	5	

UODA			-			
	AKIステー	ジの時間前	AK (ステー:	ジ21時間前	AKI29-	ジ48時間前
	コポート1	コホート2	□ # = 1 1	= # − - 2	コホートL	コホート2
甲头值	56.100	213.000	56.100	269.500	56.100	213.000
年均位	145.667	372.555	145.667	363.950	145.667	219.943
閉準偏差	242.314	355.233	242.314	357.596	242.314	155.893
p (t-統的		0.007		0.012		0.429
最低	0.816	78.000	0.816	25.700	0.816	24.600
最高	997.000	997.000	997.000	997.000	997.000	433.000
n (2011)	85	11	85	10	85	7
Catalien						

CtまたはUG						
	A K 1 ステー ジ前の時間	AUC	SE	n=t-l-t	n=ホート2	р
	り時間	0.77	0.070	103	17	0.000
	2.4.時間	0.70	0.077	103	16	0.009
	4.8 (*18)	0.68	0.097	103	10	0.062
8 C 1 0 3						
,	A K (ステー ジ前の時期	AUC	SE	42:E-F1	aコポート2	р
,	ジ前の時期 の時間	AUC 0.66	SE 0.107	n⇒:k− F t	த⊐க்⊷ ⊩ 2 8	P 0.130
,	ジ前の時間					
UOOA	ジ前の時期 の時間	0.66	0.107	169	8	0.130

A K 1 ステージ前の時間	AUC	SE	62年—11	B ⊐#← F 2	Р
0 時期	0.81	0.082	85	11	0.000
2 /LDY.M	0.77	0.090	85	10	0.003
4.8 (76)	0.72	0.112	85	7	0.046

a C r & filting

AKIステージ前の時間	カットオフ 彼	sk 度	特果度	四分位数	OR		Rø %CI
O NATIO	123	71%	75%	1			
1	82.9	82%	68%	2	па	na	na
	27.2	94%	31%	3	na	aa	па
1	108	71%	71%	-4	na	na	na
+	155	53%	81%				
	376	29%	90%				

【図4-2】

	1						
2 4 時間	77.2	75%	64%				
	58.1	81%	55%	2	0.5	0.0	10.1
	16.9	94%	25%	3	2.7	0.6	12.4
	108	56%	71%	4	4.9	1.2	19.0
	155	50%	81%				
	376	31%	90%				
4 8 0 0 0	91	70%	70%	1		1	
	77.2	80%	64%	3	1.0	0.0	.58
	23.6	90%	28%	3	3.2	0.2	51.4
	108	60%	71%	4	5.6	0.5	69.0
	155	50%	81%				
	376	20%	90%				
r 45.0km							
	カットオフ		1			0	(0)
A. K. J. ステージ前の時間	B/C	妖者	特恩性	四分位数	OR	9.5	SC I
O 時間	86.6	75%	59%	1			
	27.2	88%	27%	2	na	na	nά
	26.8	100%	27%	3	na	na	na
	123	63%	71%	-4	na	DA	Dit
	228	38%	80%			1	
	510	0%	91%				
2 4 時間	59.7	75%	49%	1			
	16.9	88%	20%	2	0,5	0.0	10.
	3.98	100%	4%	3	1.0	0.1	7.8
	123	38%	71%	4	1.5	0.3	8.4
	228	38%	80%			T	
	510	0%	91%	T			
4.8時間	86.6	80%	59%	1		1	
	86.6	80%	59%	2	0.0	0.0	na
	2.68	100%	2%	3	2.0	0.1	43.6
	123	40%	71%	4	2.0	0.1	41.3
	228	40%	80%	1			74
	110	0%					

【図4-3】

リゾチームC

	AK Jステー:	ジの時間前	AKIステージ	2.4時間前	A K I ステージ 4 8 時間自	
	コホートし	コホート2	コポート1	コポート 2	± dr − 1/1	コホート2
の実質	23.177	33.974	23.177	32.281	23.177	29.34
平均值	22.194	31.439	22.194	30.708	22.194	27.033
排手編奏	11.732	10.603	11.732	10.547	11.732	14.188
p (c~197)		0.011		810.0		0.27
減輕	3.057	4.562	3.057	4.562	3.057	4.56
最高	57.487	43.342	57.487	43,342	57.487	43.34
n	l					
(388)	98	12	98	12	98	
n (也者)	98	12	98	12	98	

	AKIXゲー		AK (× + -:	ジ24時間前	A K + ステージ 4 8 時間前		
	21 At }- [コポート2	コホートし	⊃# ← 1×2	五ポード ロ	コホート2	
中央領	25.931	38.732	25.931	38.168	25.931	41.530	
平均値	24.240	33.707	24.240	32.244	24.240	32.741	
医作品金	11.058	14.649	11.058	14.787	11.058	18.807	
p (:-990)		0.043		0.087		0.138	
极胜	0.806	4.562	0.806	4.562	0.806	4.562	
Re 165	57.487	43.342	57.487	43.342	57.487	43.342	
n							
(303)	158	6	158	6	158	4	
n (28)	158	- 6	158	6	158	4	

	AKIZテージ	> ● 時間前	AKIAF-	24時間前	AKIAFH	ジ48時間前
	⇒ # → k 1	= # − 1· 2	コホートト	コホート2	コホート!	コホート2
中央线	23.190	32.281	23.190	32,281	23.190	29.347
平均值	22.573	32.261	22,573	32.261	22.573	28.059
標準確定	12.299	6.880	12.299	6.880	12.299	11.241
p (t—199±0	l	0.031		0.031		0.292
故既	3.497	24.670	3.497	24.670	3.497	9.514
N2 75	57.487	41.799	57.487	41.799	57.487	41.799
n	l					
(2014)	84	8	84	8	84	6
n (3)(0)	84	8	84	8	84	6

, , , , , , , , , , , , , , , ,	A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	D±#-Fi	n=#− } 2	P
	o ite list	0.75	0.084	98	12	0.003
	2.4 時間	0.73	0.086	98	12	0.007
	4 8 89 12	0.63	0.110	98	8	0.240
8 C c O A						
	A K I ステージ前の時間	AUC	SE	n = ホート1	nコホート2	Р
		AUC 0.79	SE 0.112	n=*-+1 158	n=#−1-2	P 0.010
	ジ前の時間					
	ジ前の時間 6時間	0.79	0.112	158	6	0.010

ARIステージ前の時間		SE	8章前一下1	東京寺・1・3	P
の時間	0.76	0.102	84	8	0.01
2 4 時間	0.76	0.102	84	8	0.01
4 8 BFBI	0.65	0.126	84	6	0.22-

s C :	###UO							
	AKiステージ前の時間	カットオフ 西	終度	21.8.29	用分位收	OR		RØ %CI
	O EYIRI	25.461255	75%	61%	1			
		25.041841	83%	58%	2	0.0	0.0	na
		24.630996	92%	55%	. 3	3.3	0.2	51.9
		28.062731	67%	70%	4	10.4	1.0	112.2

【図4-4】

	31.195373	67%	81%				L
	39.188192	25%	91%				
2 4 119 181	25.461255	75%	61%	1			
	25.041841	83%	58%	2	0.0	0.0	na
	24.630996	92%	55%	3	4.5	0.3	61.5
	28.062731	58%	70%	4	8.7	0.8	96.4
	31.195373	58%	81%				
	39.188192	25%	91%				
4 8 DEM	23.279494	75%	52%	1		L	
	9.5016611	88%	19%	2	0.0	0.0	na
	4.0642857	100%	4%	3	1.0	0.1	8,4
	28.062731	50%	70%	- 4	2.1	0.4	10.
	31.195373	50%	81%				L
	39.188192	25%	91%				
rna							
AKIスケージ前の時間	カットオフ G			m e n u			80
		発度	1年以底	图分位故	OR	9.5	%C t
,0 uà lei	34.98155	83%	89%	1			
	34.98155	83%	89%	2	0.0	0.0	na
	4.0642857	83%	4%	3	0.0	0.0	na
	30.096031		70%	4	5.6	0.5	64.
	32.737789	83%	80%				<u> </u>
·	36.478149	50%	91%			-	_
2 4 19 53	27.207447	83%	54%	1 1		ļ	
	27.207447	83%	54%	2	0.0	0.0	ga
	4.0642857	100%	4%	3	1.0	0.0	55.
	30.096031	67%	70%	4	4.3	0.3	55.5
	32,737789	67%	80%				
	36.478149	50%	91%			1	_
-4 8 PY III	41.050532	75%	96%	1		ļ	_
	4.0642857	100%	4%	2	0.0	0.0	na
	4.0642857	100%	4%	3	0.0	0.0	D.A
	30.096031	75%	70%	4	3.1	0.2	46.3
	32.737789	75%	80%			<u> </u>	
9.74	36.478149	75%	91%	J			
	1						
A K I ステージ前の時間	カットオフ idt	感度	許果療	關分位数	OR	955	
O 6YM	25.461255	75%	60%	1	OK	7,77	
	25.041841	88%	58%	2	na	pa	na
	24,630996	100%	56%	3	na	na	
	28.807531	63%	70%	4	DS	na na	na na
	31.987448	50%	81%	+	ua	iid.	
	39.354244	25%	90%	 			_
2.4時間	25.461255	75%	60%	1		1	
	25.041841	88%	58%	2	na	no.	98
		100%	56%	3	na	na	na
	24.630996						na na
	24.630996 28.807531		7066	.1			
	28.807531	63%	70%	-4	na	na	- ta
	28.807531 31.987448	63% 50%	81%	4	na	na	tia.
.1 S [A ft]	28.807531 31.987448 39.354244	63% 50% 25%	81% 90%		na	na .	ua.
4 8 I分間	28.807531 31.987448 39.354244 23.279494	63% 50% 25% 83%	81% 90% 52%				
4.8 時間	28.807531 31.987448 39.354244 23.279494 23.279494	63% 50% 25% 83% 83%	81% 90% 52% 52%	1 2	0.0	0.0	na
4.8 時間	28.807531 31.987448 39.354244 23.279494 23.279494 9.5016611	63% 50% 25% 83% 83%	81% 90% 52% 52% 19%	1 2 3	0.0	0.0	na 48.]
4.8 時間	28.807531 31.987448 39.354244 23.279494 23.279494	63% 50% 25% 83% 83%	81% 90% 52% 52%	1 2	0.0	0.0	

【図5-1】

フェリチン

フェリチ	ン							
s C r &	t-(3110)							
	AK LZ 7 -	A CONTROLL OF	1	-ジェ4野間値	AK LX7.	10 1 0 00	m 11.	
	コホート」	三章一十二章	28-31	-ン2 4 時回脚 コホート2	コホートト	- 2 4 8 KG		
中央第	323,000	415,000	323,000		323.000			
平均值	514.265	777.091	514.265		514.265	737		
標準解遊	608.844	1044.843	608.844	1024.707	608.844	1106	933	
p (t-196		0.012	i	0.001			106	
At IE	27.300	9.790	27.300		27,300		001	
£2.65	3989.000	4694.000	3989.000		3989.000	4694		
n (共計)	255	56	355		255		26	
n (思考)	111	56		61	111		26	
scros								
	AKIA5-			- ジ2 4 時間前	AKIXY-			
	コポート1	⇒ # - 1 × 2	コホート!	コホート2	コホートI	2 # -		
中央値	332.000	578.000	332.000		332.000			
平均值	613.482	835.543	613.482		613.482	709.		
學術製造	830.231	925.554	830.23		830.231	724		
p(t·特定	27,300	0.214 9.790	27,300	0.069			670	
最販	4694,000	3989.000	4694.000		27.300		100	
最高 n (統領)	4694.000	3989.000	4094.000		4694.000 457	2720.		
n (3)(6)	179	23	179		179		14	
	179	43	. 175	, 20	179		14	
UODA								
	AK (ステー コホート (- ジ24時間液	AKIXデー			
- 1 m		コホート2	コホート:	コホート2	22 At } [2 A -		
空头折	350.000	407.000	350.000		350.000	371.		
小均值 博事解差	513.157 539,675	772.794	513.157		513.157	754.		
p (1-166)		1063.965	539.675	1047.581	539.675	1171.		
最低	27,300	45.800	27,300		27,300		081	
6. 35 6. 35	3989.000	4694.000	3989.000		3989.000	4694.	700	
n (2(28)	213	4094.000	213		3989.000	+694	23	
n (北省)	89	51	89		80		23	
				33	09		23	
* またはじ(AKLAF	AUC	SE			_		
	ジ前の時間	AUC	35	a=# 1	n = # - } 2	Ρ		
	0.1618	0.58	0.043			 -		
					. 56		057	
	2 4 15 [8]	0.59	0.043		61		036	
	4 8 n# E	0.55	0.061	255	26	0	406	
s C r O 4		,						
	AKINF	AUC	SE	n=#−+1	ロコホート2	P	- 1	
	ジ前の時間		L					
	の時間	0.59	0.064		23		174	
	2 4 時間	0.60	0.060		26	0.	093	
	4 8 20 19	0.59	0.031	457	14	0.	294	
COOR								
	A K 1 ステージ所の時間	AUC	SE	p=8-11	n=#- 2	Р	\neg	
	1911	L	 	1				
	の時間	0.57	0.046		51		155	
	2 4 10 481	0.53	0.045		53		491	
	4.8 (\$18)	0.52	0.064	213	23	0.	775	
Crathe	0							
			カットオフ					-
A.K.	ステージ前のに	P MQ	NO PALZ	WK181	拉果座	9分位数	OR	
0.98-1	3		261	71%	42%	177111141	- OK	т
0.101	-		159	80%	20%	2	0.6	+
			111	91%	12%			+
			472	45%		3	1.1	4
					70%	4	1.8	4
		 	608	34%	80%		_	4
1			1150	16%	90%			

2 4 1848	244	70%	38%	1	L		
	981	80%	27%	2	1.1	0.8	1.6
	96.8	90%	11%	3	1.0	0.7	1.5
	472	43%	70%	4	2.4	1.8	3.3
	608	39%	80%				
	1150	20%	90%				
4.8 (2)18	205	73%	29%	1		L	
	182	85%	26%	2	1.8	0.8	4.2
	117	92%	13%	3	1.5	0.6	3.7
	472	35%	70%	4	2.4	1.1	5.2
	608	35%	80%				
Cros	1150	8%	90%		L		
100	カットオフ						
A K I ステージ前の紹開	M M	20,78	40.5670	四分位数	OR	9 5 7	
0 時間	205	74%	28%	1			
	150	83%	18%	2	0.5	0.2	1.3
	105	91%	10%	3	0.5	0.2	1.3
	517	57%	70%	4	1.9	1.1	3.3
	771	35%	80%				
	1300	22%	90%	†			
2.4時間	254	73%	38%	1			
	171	81%	22%	2	0.6	0.3	1.5
	107	92%	10%	3	0.5	0.2	1.3
	517	50%	70%	4	2.3	1.4	3.8
	771	38%	80%				
	1300	23%	90%				
4.8時間	293	71%	44%	1			
	224	86%	30%	2	2.0	0.4	9.1
	49.3	93%	2%	3	1.0	0.1	7.3
	517	57%	70%	4	3.1	0.8	11.8
	771	36%	80%	1 -			
	1300	14%	90%				
ina,	, ,						
AK1ステージ前の時間	カットオフ 宣	39.95	特界度	图分位故	OR	9 5 %	
0.05 (0)	276	71%	40%	1	- OIC	707	-
	223	80%	28%	2	1.1	0.7	1.7
	117	90%	12%	3	1.4	0.9	2.1
	503	41%	71%	4	1.9	1.3	2.9
	732	27%	80%		- 177	112	/
	1140	18%	90%				
2 4 19 (8)	217	72%	27%	1			
	148	81%	18%	2	0.8	0.6	1.2
	94.7	91%	11%	3	0.7	0.4	1.0
	503	36%	71%	4	1.3	0.9	1.8
	732	30%	80%				2.0
	1140	17%	90%	1		-	
1.8時間	204	74%	24%			-	
	181	83%	23%	2	0.5	0.2	1.3
	160	91%	19%	3	0.7	0.3	1.5
	503	30%	71%	4	1.0	0.5	1.9
	732	30%	80%				
	1140	9%	90%	·			

【図5-3】

リゾチームC

	AK (ステー)	20時間前	ARIステージ	2.4時間前	AK127-	ジ48時間症
	コホートし	77 28 1- 2	2011 - 7 1	コポート2	コホート1	= # - · 5
中央航	610.231	697.406	610.231	536.254	610.231	-
华的值	696.712	852.317	696.712	591.920	696.712	
医细菌癌	295.433	390.758	295.433	229.336	295.433	
n (s-list)		0.236		0.233		
12 M	159.835	443.750	159.835	257.551	159.835	
A1 33	1271.182	1524.784	1271.182	1036,599	1271.182	
n (ACE)	26	8	26	16	26	
n (2037)	2.5	8	2.5	16	2.5	

	AK: x7-1	20時間前	AKIAF-S	2.2 4 時間前	AKIZテー	248時間前
	コホートエ	2 # - - 2	5 W - 7 1	= # - 5.2	コホート1	コホート2
中央質	627.666	1133.285	627.666	510.417	627.666	159.835
星均值	698.468	1133.285	698.468	618.042	698.468	811.527
烈维新遊	286.954	553.663	286.954	339.614	286.954	na
p (t-16i0		0.047		0.477		na
A2 85:	159.835	741,787	159.835	347.917	159.835	811.527
最高	1277.522	1524.784	1277.522	1394.813	1277.522	811.527
n (2004)	48	2	48	8	48	1
n (也者)	46	2	46	8	46	- (

	AKIAテー	ジロ特男前	AKIAテージ	*24時間第	A K I ステージ	4.8時間前
	コホートし	ロホート2	コホートト	コホート3	コボートし	コポー1-2
中央値	614.986	653.026	614.986	662.536	614.986	159.835
平均額	684.754	868.108	684.754	668.048	684.754	802.017
经中联签	282.391	419.301	282.391	236.187	282.391	na
p (t⊸lidi)	ļ.	0.176		0.859		na
16 LO	159.835	443,750	159.835	257.551	159.835	802.017
10.76	1271.182	1524.784	1271.182	1036.599	1271.182	802.017
n (XHI)	2.7	7	27	12	27	1
C 65 (6)	25	7	25	10		

s Crátic UC	·					
201 2121200	A K 1 ステージ前の時間	AUC	SE	0 ⊇‡;— }- 1	カコボート2	Р
	OINE	0.60	0.119	26	8	0.398
	2.4時間	0.39	0.089	26	16	0.222
	4.8 (0.00	nd	nd	26	0	nd
scros						
	A K 1 スチー ジ前の時間	AUC	SE	n ost- ⊦ 1	ロコホート2	Р
	0.04(0)	0.82	0.184	48	2	0.080
	2.4 時間	0.36	0.099	48	8	0.158
		0.71	0.007	10		0.00

07.74						
	A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	Nost-1	a= 4 = 1-2	р
	の時間	0.61	0.126	27	7	0.388
	2 4 時間	0.51	0.102	27	12	0.939
	4.8 (\$13)	0.70	0.301	27	1	0.499

s C t & たはUO								
	A K I ステージ前 の時間	カットオブ 性	洪度	林果度	图分型版	OR		RØ %C∣
	0 時間	570.60519	75%	42%	ı			
		493.75	88%	23%	2	0.4	0.0	12.6
		439.58333	100%	19%	3	1.0	0.1	13.6
		836.88761	38%	73%	4	1.5	0.2	14.8
		893.94813	38%	81%				
		1210.051	2565	0.265				

【図5-4】

2 4 13 18	389.58333	75%	12%	1	1		
	385.41667	81%	12%	2	8.1	0.3	9.9
	310.41667	94%	8%	3	1.0	0.2	6.0
	836.88761	19%	73%	4	4.0	0.7	22.2
	893.94813	19%	81%				
	1210.951	0%	92%		——	1	
4.8 (%)	na	na	nn	ı	i		
	na	na	na	2	na	na	na
ı	na	na	na	3	na	Ra	na
	na	na	na	4	na	na	na
	02	na	na				
	na	na	па				

A K I ステージ前 の時間	カットオウ 位	法政	特別度	四分在放	OR		R (I)
0.時間	716.42651	100%	65%	- T			
	716.42651	100%	65%	2	na	na	na
	716.42651	100%	65%	3	na	na	na.
	802.01729	50%	71%	4	na	na	na
	935.1585	50%	81%	1			
	1210.951	50%	92%	7			
2 4 時間	389.58333	75%	13%	1			
	381.25	88%	13%	2	1.0	0.0	68.
	310.41667	100%	6%	3	3.5	0.2	67.3
	802.01729	13%	71%	4	3.5	0.2	67.:
	935.1585	13%	81%				
	1210.951	13%	92%				
4 8 15 111	802.01729	100%	71%	1			
	802.01729	100%	71%	2	па	na	na
	802.01729	100%	71%	3	na	na	na
	802.01729	100%	71%	4	na	na	вa
	935.1585	0%	81%	1		ľ	
	1210.951	0%	92%				

A KIステージ前 の時間	カットオフ 能 残度		研度 特別度	四分位数:	OR		R ID II
DI労開	570.60519	71%	41%	1			
	514.58333	86%	30%	2	2.0	1.0	66.3
	439.58333	100%	32%	3	1.0	0.0	88.
	767.14697	43%	70%	- 4	3.5	0.1	87.
	893.94813	43%	81%				
	1210.951	29%	93%				
3.11881	535.41667	75%	37%	1			
	385.41667	83%	11%	2	0.5	0.1	4.5
	381.25	92%	11%	3	1.3	0.2	8.0
	767.14697	33%	70%	4	0.9	0.1	5.8
	893.94813	25%	81%				
	1210.951	0%	93%				
4811411	767.14697	100%	70%	1			
	767.14697	100%	70%	2	na.	na	na
	767.14697	100%	70%	3	na	na	na
	767.14697	100%	70%	4	na	na	na
	893.94813	0%	81%				
	1210.951	0%	93%	1 1			

【図6-1】

フェリチン

	AKIXF-S		AKTX9-		AKIAF-	
	2 # - F 1	コホート 2	□ # - F I	コポート2	24 - Se	□ 第一下:
中央値	314.000	417.500	314.000	417.500	314.000	445.00
44 P) (A)	562.233	823.718	562.233	799.942	562.233	1109.6
標準解落	744,471	1075.871	744.471	1036.699	744,471	1362.5
p (t-688)		0.081		0.076		0.00
12 KE	9.790	73.100	9.790	49,900	9.790	153.00
麻药	4694.000	4694.000	4694.000	4694.000	4694,000	4694.00
n GXH)	434	28	434	36	434	
n ((B-R)	173	28	173	36	173	

	AKI ステージ	· 6時間前	AKIAT-S	224時間前	AK127~	ジュ8時間前
	コポート1	コポート3	コホート」	⇒ 3: - + 2	⇒ # = 3: 1	2 4 - 4 c
中央省	339.000	974.500	339,000	469.500	339.000	372,000
半均值	602.726	1332.667	602.726	1059.600	602.726	750.000
情帯偏差	809.221	1406.402	809.221	1224.188	809.221	979.360
p (t +排的		0.030	l	180.0		0.633
A2 05	9.790	251.000	9,790	175.000	9.790	142,000
Fe 175	4694.000	3989.000	4694,000	3989.000	4694.000	2920,000
n (30%)	542	6	542	10	542	7
n (追答)	208	6	208	10	208	7

	AK12テー		AK (ステー)	/2.4時間前	AKIAテー	ジェ8時間前
	コポート1	コポート 2	= # - '- 1	コポート2	コオートし	コポート2
中央値	325.500	417.000	325.500	336.000	325.500	445.000
平均置	567.186	793.967	567.186	751.247	567.186	1085.500
情報前班	737.311	1080_573	737.311	1057.808	737.311	1359,758
p (t一節)		0.139		0.195		0.009
最低	27.300	73.100	27.300	49.900	27,300	153,000
秘問	4694.000	4694.000	4694.000	4694.000	4694.000	4694.000
1 (建物)	356	27	356	32	356	16
n (患者)	138	27	138	32	138	16

r £ たはUO	AK (ステージ前の時間	AUC	SE	n=#− ⊩ 1	n⊐#- F2	Р
	0時間	0.63	0.058	434	28	0.025
	2 4 時間	0.59	0.052	434	36	0.083
	181218	0.66	0.071	434	18	0.023
* C t D A						
	AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	n=4-11	g=35-1-2	Р

	O 08:33	0.73	0.118	542	- 6	0.052
	2 4 時間	0.65	0.095	542	10	0.120
	4.8 RFMI	0.57	0.113	542		0.544
UODA						
	A K I ステージ前の時間	AUC	SE	10-24-1-1	±⇒ホート2	P
	Q USUNIL.	0.61	0.059	356	27	0.064

AKIステージ前の時間	AUC	SE	B224	5=ホート2	P
Q USINI.	0.61	0.059	356	27	0.0
3 11910E	0.55	0.055	356	32	0.3
483513	0.65	0.076	356	16	0.0

- r	#7:H00							
	AK Lステージ的の時間	カットオフ 値	58 102	如果皮	四分位数	OR		RO SCI.
	0 1518	305	71%	48%	1			
		261	82%	43%	2	4.2	1.2	14.8
		174	93%	27%	3	3.7	1.0	13.4
	l	486	46%	70%	4	5.9	1.8	19.5
	l	732	29%	80%				
	ı	10.50	100				+	

【図6-2】

A K I ステージ前の時間	カットオフ 試	形成	49 関度	20.00	OR		RIO %CI
103	1400	2010		1			
	1260	28%	90%	$\overline{}$		1	
	732	44%	80%			1	
	486	44%	70%	4	8.5	0.9	80.3
	184	94%	29%	3	4.1	0.3	49.
	290	83%	47%	2	5.2	0.5	56.5
-1.8.05.BL	317	72%	50%	1			
	1260	19%	90%				
	732	31%	80%				
	486	42%	70%	- 4	2.3	1.3	4.2
	141	92%	20%	3	1.9	1.0	3.6
	201	81%	30%	. 2	2.3	1.3	4.2
2 4 95 [2]	261	72%	43%	1		1	

A K I ステージ前の時間	カットオフ (社・)	形成	\$1.00 PA	图分位数	OR		R IO SGC I
O #\$ [6]	332	83%	50%	1		T	Г
	332	83%	50%	2	na	na	na
	250	100%	37%	3	na	na	ກລ
	530	50%	70%	4	na	na	na
	771	50%	80%			1	
	1260	50%	90%	1			
2.4時間	320	70%	47%	1			
	311	80%	47%	2	3.0	0.2	42.8
	240	90%	34%	3	2.0	0.1	39.3
	530	40%	70%	4	4,1	0.3	48.8
	771	30%	80%				
	1260	30%	90%				
4.8時間	293	71%	44%	1			
	260	86%	39%	2	2.0	0.1	39.2
	141	100%	18%	3	2.0	0.1	39.2
	530	29%	70%	. 4	2.0	0.1	38.9
	771	29%	80%	Ι			
	1260	14%	90%				

AKIステージ前の時間	カットオフ 能	65.M2	\$\$ 95 kg	四分位版	OR	9 5 %	
0 時間	305	70%	47%	I			
	272	81%	43%	2	2.4	0.9	6.4
	174	93%	26%	3	2.0	0.7	5.7
	503	44%	71%	4	4.0	1.7	9.5
	777	19%	80%				
	1230	11%	90%				
2.4 時間	250	72%	39%	1			
	198	81%	28%	2	2.1	1.i	4.0
	141	91%	20%	3	1.7	0.8	3.3
	503	34%	71%	4	1.9	1.0	3.6
	777	22%	80%				
	1230	16%	90%				
+ 8 Pyliii	311	75%	48%	E			
	290	81%	46%	2	5.2	0.5	57.4
	181	94%	27%	3	3.1	0.2	43.7
	503	44%	71%	4	7.5	0.8	73.5
	777	+1%	80%				_
	1230	31%	90%				

【図6-3】

リゾチームC

またはUO								
	AKIZZ			-ジュ4時間商	AKIAF	~- 27 4 8 II	開節	
	コホートト	□排→ト2	⇒ # - 1- 1	つまート 2	東ボート(= #: -	h 2	
中央依	605.476	na	605.47	6 653,026	605.47	5 159	.835	
\$19.W	688.611	na	688.61		683.61	1 802	.017	
15 (0.04.0)	307.412	na	307.41	2.57.021	307.41	2	ла	
p (t +16ia)	1	па		0.857			aa l	
級的	159,835	nn n	159.83	5 347.917	159.83	5 802	017	
\$636	1524.784	oa	1524.78	4 1277.522	1524.78	4 802	.017	
0 GA(%)	45	0	4		4		1	
n (生者)	42	0	1 4		4		î l	
				- 10				
Cross	AKIX9-	of as administra						
	コポート1	フロ4Finitit コポート2	コルート1	ージ2 4 時間前 コホート2		-2481		
					コホートエ	=ホー		
巨头蜇	640.346	aa	640.34		640.34		na	
内特值	699.974	na	699.97		699.97		na	
2年福州	293.532	na	293.53		293.53	3	na	
p (t一開日	1	na	l	0.297	1		na	
驳帆	159.835	1840	159.83		159.83		na	
R2 66	1524.784	73.41	1524.78		1524.78		na	
n (34%)	59	0	5		. 5	•	0	
n (生态)	.55	0	5.	5 3	5	5	0	
004								
	AKI×F-	⊠ n Bylatak	AKIZA	-ジ24時間前	A K 1 メチ	22 1 9 41	Dec and	
	コホートリ	コホート2	コホート1	- シェル 時間間	コポート1	-:>48#)		
中央値	614.986		614.98		614,98		862	
	695,803	na	695.80					
平均健		na			695.80		.862	
10年日左	313.618	na	313.61		313.61		.387	
) ((模能)		na		0.899			1.866	
最低	159.835	na	159.83		159.83		.706	
ik Wi	1524.784	113	1524.78		1524.78		.017	
p (30%)	39	0	3!		3		2	
n (出資)	36	0	31	5 15	34	5	2	
またはじの								
a / L 4 0 0	AKIAテー	AUC	SE	n=ah— h 1	1072ホート2	р	\neg	
	ジ前の時間							
	O REFRI	nd	nd	45		ad		
	2 4 115 151	0.54	0.08		1		630	
	4 8 19 61	0.71	0.29				477	
	4 8 19 10	0.71	0.29	/ +5			.4//	
: r 0 4								
	AKIAデー	AUC	SE	9⊃3:— 1-1	n=#-1-2	Р		
	ジ前の時間				1	1		
	O REMA	nd	ad	59	1 1	nd	_	
	2.4 (\$10)	0.66	0.17				.379	
	4 8,03.00	nd	ad	59		nd nd		
004	7597.00		1			1 110		
000	1010		Lan					
	AKIステージ前の時間	AUC	SE	0=#-F1	n=====================================	P		
		-	!		ļ			
	O INVINI	nd	nd	39	1	nd nd		
	2.4 時間	0.53	0.089	39	1	5 0	.708	
	4.883.81	D.62	0.219	39	1	. 0	577	
							1011	
に立たはU	0							
			カットオフ					_
TAK L	ステージ的の的	23	No raz	101.24	45 90.10	自分位数	OR	
-	- m - m					四万区以	UR	_
O CYRII			na	na	na	1	_	
1		-	па	na	на	2	na	_
1		Г	ра	na	ga .	3	93	
1		Г	na	na	na	4	23	_
1		F	na	03	68		 ^	-

【図6-4】

2 4 115 [3]	570.60519	73%	47%	1	1	1	Ī
	535.41667	80%	40%	2	1.0	0.2	5.1
	381.25	93%	13%	3	2.7	0.7	10.4
	767.14697	33%	71%	4	1.0	0.2	5.1
	922.47839	13%	80%				
	1210.951	7%	91%				
4 8 RVIII	767.14697	100%	71%	1			
	767.14697	100%	71%	2	na	na	па
	767.14697	100%	71%	3	na	па	na
	767.14697	100%	71%	4	па	na	na
	922.47839	0%	80%			1	
	1210.951	0%	91%				r -

*****	1010./31	0.70	71 10				
į.							
AKIステージ前 の段間	ガットボン				Г		30
	貨	58.16	特製度	医分位数	OR	9 5 7	GC [
DI特問	Dá	na	na	<u> </u>			_
	na	na	na	2	nа	na	na
1	na	na	ηa	3	па	na	na
	па	na	na	4	na	na	ŋз
l l	na	ла	na	1			1
L	na	па	na				$\overline{}$
2 4 19 24	570.60519	73%	44%	1			1
1	535.41667	80%	38%	2	1.3	0.3	6.3
	381.25	93%	13%	3	2.1	0.5	9.3
	836.88761	20%	72%	4	0.9	0.2	4.5
	935.1585	13%	82%	1		—	
1	1242.6513	7%	92%			-	1
481218	659.36599	100%	54%	"I			
	659.36599	100%	54%	2	na	na	па
	659.36599	100%	54%	3	na	na	да
i	836.88761	0%	72%	4	па	na	na
	935.1585	0%	82%	1		1	
I	1242 6512	000	020	_		_	+

【図7-1】

リゾチームC

s C r ll tatto'						
	AK1ステージ		AKIステージ		AK12ケー	ジ48時間前
	□ #: - - -	コホート2	22t F [31.1:- F-2	つボードエ	⇒ #: - 1.2
中央値	741.787	659.366	741.787	659.366	741.787	659.366
4:10.86	825.064	780.954	825.064	780.954	825.064	780.954
原型原設 p (t-166)	431.623	268.470	431.623	268.470	431.623	268.470
1		0.813		0.813	i	0.813
20.56	377.083	547.917	377.083	547.917	377.083	547.917
AC AG	1524.784	1277.522	1524.784	1277,522	1524.784	1277.522
n (政治) n (世治)	7 7	8	7 7	8	7 7	8
a C z OA					l	
	AKIステージ		AKIAT-S	2.4時間前	AKIA9-	ジュ8時間前
	25-F1	a ⊊ - F S	コホートし	= #: - F 2	コホートト	2 # - F 2
中央質	862.248	741.787	862.248	741.787	862.248	741.787
平均值	997.767	665.706	997.767	665.706	997.767	665.706
热水锅光	359.286	na	359.286	na	359.286	na
p (t-協设		na		na		na
投紙	741.787	665,706	741.787	665.706	741.787	665.706
最高	1524.784	665.706	1524.784	665.706	1524.784	665.706
n (法律)	4	1	4	1	4	1
	4	1	4	1	4	
UOOA						
	AKIステージ コホートL	・015間前 ロホート2	AKIステージ コホート1	2 4 時間前 コポート 2	AKIステー:	ジ4.8時間前 コホート2
中央市	522.917	632.421	522.917	632,421	522.917	632.421
7F-82-00	822.237	796 651	822.237	796.651	822.237	796.651
15 49 06 38	524.721	312.835	524.721	312.835	524.721	312.835
p (; −66i∂	324.721	0.922	324,721	0.922	324.721	0.922
42.45	377,083	547.917	377.083	547.917	377.083	547.917
49-75 39-75	1524,784	1277.522	1524.784	1277.522	1524.784	1277.522
n (34(H)	5	6	5	6	5	6
a (患者)	.5	6	5	6	5	6
*C+*****UO'						
	AKIAFE	AUC	SE	n = s; - 1	n==+-1-2	p
	ジ前の時間					
	O 時間	0.54	0.154	7	8	0.816
	2 4 時間	0.54	0.154	7	8	0.816
s С г ю 4-	4.8時間	0.54	0.154	7	8	0.816
******	AKI37-	1770	0.00			
	ジ前の時間	AUC	SE	n = # } 1	n ⇒ # - - 2	p
	0 時間	0.00	0.000	4	1	nd
	2 4 時間	0.00	0.000	4	1	nd
	- 4 名時間	0.00	0.000	4	I	nd
UOOA						
	A K J ステージ前の時間	AUC	SE	nust-1-1	n=#- ⊦ 2	P
	O II SIM	0.63	0.174		6	0.442
	2 小時間	0.63	0.174	5	6	0.442
- 1	184481	0.63	0.174	5	6	0.442
,						01112

【図8-1】

フェリチ	ν						
s C r Itituo)							
	AKIステージ コホート1	0 時間的 コホート2	AKIステージ コホートI	2 4 時間海 コホート2	AKIAテ コホート1	1 カルシージュ 8 時日 1 オードロ	
中央領	377,000	1000.000	377.000	881.000	377.000	706	500
平均值	688.095	1566.176	688.095	1518.353	688.095	1327	.600
原準輸送	794.022	1467.713	794.022	1499.851	794.022	1435	373
p (t—166i)		0.000		0.001		0	.026
20 54	37.500	175.000	37.500	142.000	37.500	299	.000
A& 755	3989.000	4694.000	3989.000	4694.000	3989,000	4694	.000
n GASO	101	17	111	17	111		10
n (患者)	111	17	111	17	111		10
x C r 10.34					•		
	AKIX7 - 3	0 17 間前	AK12テー	ジ24時間前	AKIXF	ジュ8時日	Naid
	= #t 1- t	⇒ #t — 1-2	□ #i - - 1	28-12	= # - - 1	= # - P	2
中央値	416,000	781.000	416.000	781.000	416.000		
平均值	749.559	1442.250	749.559	1442.250	749.559		
85 PF 64 XX	914.106	1401.667	914.106	1401.667	914.100		
p (t⊢láiú	1	0.042	1	0.042	1		518
最終	37.500	175,000	37.500	175.000	37.500		
8.46	4694.000	3989.000	4694.000	3989.000	4694.000		
n (2AFE)	179	8	179	8	179)	5
R (生物)	179	8	179	8	179		5
UOOA							
	AKIZF-9	O BA WLAY	AKISÉ	(4 a a 19 PR 60	AV 1 2 6	- ジ48時日	M 60
	= # = 1-1	2 N − 1 2	28-11	= 3 - 1- 2	コポート1 コポート2		
中央値	444.000	000.188	444,000	532.000	444.000	532	.000
平均值	681.930	1435.818	681.930	1361.909	681.930	1264	857
際原展差	707.931	1530.011	707.931	1571.690	707.931	1589	484
p (t—1949)		0.005		0.013			.065
投股	37.500	175.000	37.500	142.000	37.500	299	.000
最高	3989.000	4694.000	3989.000	4694.000	3989.000	4694	.000
n (34%)	89	11	89	11	89		7
n (別者)	89		89	11	89)	7
s C r E t t U O							
	AKI35-	AUC	SE	n=#t 5-1	n=#-F2	Р	
	ジ前の時間						
	0.15(8)	0.73	0.073	111	15	7 0	.002
	2.4 時間	0.70	0.075	111	17	0	800
	4.835.01	0.69	0.096	ш	10	0	.043
5 C 1 O 74						••••	
	A K I ステージ前の時間	AUC	SE	nコホート!	担コホート 2	р	
	0.05400	0.68	0.107	179	8	0	.095
	2 4 05 30	0.68	0.107	179		0	095
	4.8 時間	0.61	0.136	179			433
UODA							
	AKIステージ前の時間	AUC	SE	自□ボート1	n = # - 1-2	р	
	0.19181	0.68	0.093	89	11	. 0	.058
	2 4 19 12	0.62	0.095	89	- 11	. 0	194
	4 8 119 12	0.63	0.117	89	7		267
s C r £ thttu)			•			
			カットオブ	- 1			
AK I	ステージ前の時間	1	権	65.76	65 93.00	四分生取	OR
O FARII			52D	71%	62%	1	-
S FORM		- H	382	82%	52%	2	4.4
1		- ⊦	309	94%	42%	3	3.2
			309	y4170	4270		3.2

AKIステージ前の時間	カットオフ 値	66 NS	65 50,00	四分坐取	OR	9.5	R Ø % C 1
O P/HII	52D	71%	62%	1			
	382	82%	52%	2	4.4	0.3	58.6
	309	94%	42%	3	3.2	0.2	49.9
	608	59%	70%	4	12.1	1.2	124.2
	1000	47%	80%				
	1650	35%	90%				

【図8-2】

2 4 時間	382	71%	52%	1 1		1	1
	320	82%	42%	3	4.4	0.3	58.6
	309	94%	42%	3	4.4	0,3	58.6
	608	53%	70%	-4	10.3	1.0	108.3
	1000	47%	80%		-	l	
	1650	35%	90%	1		i –	
4 8 39 80	451	70%	57%	I			
	382	80%	52%	2	Da	na	na
	309	90%	42%	3	na	na	na
	608	50%	70%	4	na	na	na
	1000	40%	80%	1		 	
	1650	30%	90%	1			
r 10.3s							•
	カットオフ		T	T			RЮ
A K I ステージ前の時間	iñ	W.W	44年度	四分位数	OR	9.5	% C I
0 時間	525	75%	60%	1			
	309	88%	10%	2	1.0	0.0	53.7
	174	100%	18%	3	2.0	0.1	41.3
	681	50%	70%	4	4.2	0.3	53.0
	1130	38%	82%				
	1840	38%	91%				
2 4 年間	525	75%	60%	1			
	309	88%	40%	2	1.0	0.0	53.7
	174	100%	18%	3	2.0	0.1	41.3
	681	50%	70%	4	4.2	0.3	53.0
	1130	38%	82%				
	1840	38%	91%				
*4 S IA [5]	463	80%	56%	I			Γ
	463	80%	56%	2	0.0	0.0	na
	136	100%	12%	3	2.0	0.1	42.3
	681	40%	70%	4	2.0	0.1	42.3
	1130	20%	82%				
	1840	20%	91%				
0.8							
	カットオツ	· ·				OR	
AKIステージ前の時間	BT.	58 PB	47 % A	因分位数	OR	9 5 %	CI.

A K I ステージ前の時間	カットオツ (IT			No or or		OR	
		68 (6)	舒服機	因分位数	OR	95%	CI
0 時間	418	73%	47%				
	382	82%	47%	2	3.3	0.2	53.0
	325	91%	38%	3	2.1	0.1	46.6
	730	55%	71%	4	6.0	0.5	75.4
	1130	36%	82%			1	
	1650	27%	91%				
2 4 時間	325	73%	38%	1			_
	320	82%	36%	2	4.6	0.3	63.
	308	91%	36%	3	2.1	0.1	46.0
	730	45%	71%	4	4.6	0.3	63.
	1130	36%	82%	1			
	1650	27%	91%	1			
4 8 15 [1]	382	71%	47%	1 .			
	308	86%	36%	2	na	ηa	na
	290	100%	33%	3	na	na.	na
	730	43%	71%	4	na	na	na
	1130	29%	82%				
	1650	29%	91%	1			_

【図8-3】

リゾチームC

	AKIZテー		AKIステージ		A.K.I.ステージ (8時間前		
	2011 - F 1	= #: 1· 2	⇒ # + 1	2 4 一 4 年	コポートし	コホート2	
中央値	605.476	665,706	605.476	665.706	605.476	811.527	
4:1014gg	693,894	773.297	693.894	773.297	693.894	704,36	
情难解故	301.168	320.983	301.168	320.983	301.168	281.123	
p (t- 66i)		0.548		0.548		0.95	
A5 05	159.835	385.417	159.835	385.417	159.835	385.41	
Re 154	1271.182	1394,813	1271.182	1394.813	1271.182	916.13	
n					1		
GR74)	2.5	7	25	7	25		
n (企習)	25	7	25	7	25		

	A K T ステー	A K T ステージ 0 時間道		2.4時間能	A K (ステージ 4 8 時間函		
	= # ¥ t	□ □ □ + 2	コホート1	コポート2	= :: - } t	コホート 2	
中央部	627.666	599.135	627.666	599.135	627.666	159.835	
78 JO W.	700.791	550.086	700.791	550.086	700.791	385.417	
保护服务	291.902	146.441	291.902	146.441	291,902	па	
p (t-1662)		0.383		0.383	ļ	na	
最低	159.835	385.417	159.835	385.417	159.835	385.417	
Ik II	1277.522	665.706	1277.522	665.706	1277.522	385.417	
n			1		1		
(244)	46	3	46	3	46	1	
n (退金)	46	3	46	3	46	1	

	AKIステー	ジロギ関節	AKIステージ	5 1 時間頭	AKIZテー	ジ48時間前
	コホート1	コホート2	コホート1	コホート2	11 # F L	コホート2
中央統	614.986	811.527	614.986	811.527	614.986	811.527
平均額	688.266	829.648	688.266	829.648	688.266	704.361
標準羅索	291.355	374.298	291.355	374.298	291.355	281.123
p (t - 新田	1	0.351	l	0.351		0.928
瓜纸	159.835	385.417	159.835	385.417	159.835	385.417
株高	1271.182	1394.813	1271.182	1394.813	1271.182	916.138
0			l			
(AH)	25	5	25	5	25	3

randu	0					
	A K L ステージ前の時間	AUC	SE	n=#−1:1	n:::%}2	Р
	0 時間	0.60	0.127	25	7	0.430
	2.4 (\$10)	0.60	0.127	2.5	. 7	0.430
	4 8 8 7 13	0.53	0.182	25	3	0.855
C cのみ					-	
	A K I ステージ前の時間	AUC	SF.	nコホート1	n=4+-}2	Р
	0.38 (6)	0.38	0.155	46	3	0.420
	2 4 時間	0.38	0.155	46	3	0.420
	4.8時期	0.13	0.124	46	1	0.003
U003				•		
	A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	n==: ⊦ t	n=n+− è 2	Р
	O 117 IBI	0.62	0.146	25	5	0.39
	2 1 35 期	0.62	0.146	25		0.395
	4.8 (5.8)	0,53	0.182	2.5	3	0.855

AKIステージ前の時間	カットオフ 位	据度	粉點度	四分征数	_OR		κο % C Ι
O 時間	614.985.59	71%	56%	1			
	570.60519	86%	44%	2	1.0	0.0	88.2
I	381.25	100%	1.2%	. 3	4.2	0.2	112.2
i	836.88761	29%	72%	4	2.3	0.1	81.0

【図8-4】

	893.94813	29%	80%	l	1	•	ı
	1210.951	14%	92%				
2.4時間	614.98559	71%	56%				
	570,60519	86%	44%	2	1.0	0.0	88.2
	381.25	100%	12%	3	4.2	0.2	112.2
	836.88761	29%	72%	4	2.3	0.1	81.0
	893.94813	29%	80%				
	1210.951	14%	92%				
4 8 65 63	381.25	100%	12%	- 1			
	381.25	100%	12%	2	0.0	0.0	na
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	96.9
	836.88761	33%	72%	4	1.0	0.0	96.9
	893.94813	33%	80%				
	1210.951	0%	92%		1		

AKIステージ前の時間	カットオフ 値	157.100	15 W (0"	国の作品	OR	95%CI	
O 時間	614.98559	80%	52%	1			_
	614.98559	30%	52%	2	0.9	0.0	79.
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	96.
	836.88761	40%	72%	4	2.0	0.1	72.
	893.94813	40%	80%	1			
	1210.951	20%	93%				
多 美數開	614.98559	30%	52%	ī			
	614.98559	80%	52%	2	0.9	0.0	79.
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	96.
	836.88761	40%	72%	4	2.0	0.1	72.
	893.94813	40%	80%	T			
	1210.951	20%	92%	1 1			
4 S (144 HT)	381.25	100%	12%	Į.			
	381.25	100%	12%	2	0.0	0.0	na
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	96.
	836.88761	33%	72%	4	1.0	0.0	96.
	893.94813	33%	80%				
	1210.951	9%	92%				

【手続補正書】

【提出日】平成24年1月23日(2012.1.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

[0001]

本発明は、2009年2月6日に出願した米国特許仮出願第61/150,395号、および2009年3月23日に出願した同第61/162,415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。

[00002]

本発明の背景について以下に論じることは、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,17th 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、急性的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 th 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得る。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 ^{t h} 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)。

[0005]

【表1】

種類	リスクファクター
<u></u> 腎前性	
ECF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、GI喪失、血管内液の血管外空間への喪失、
低心拍出量	皮膚および粘膜の喪失、腎臓の塩および水の浪費状態 心筋症、MI、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	NSAID、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。)	ACE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: 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、ストレプトゾトシン
急性糸球体腎炎	ANCA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GBM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、 β ーラクタム、 $NSAID$ 、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

[0006]

虚血性ARF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、GFR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、ARFを患う対象の生存率は、約60%と同じくらい低くなり得る。

[0 0 0 7]

(造影剤(contrast media)とも呼ばれる)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。

[0008]

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2mg/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、より一般な報告値は 、少なくとも 2 5 % 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 / d L 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。

[0009]

1 つの研究(Lassnigg et all, 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~・0.3mg/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(・0.4mg/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、Be11omo

e t a l . , C r i t C a r e . 8 (4) : R 2 0 4 - 1 2 , 2 0 0 4 (これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる) は、A K I 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 時間の間の、 0 . 5 m 1 / 体重 k g / 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 1 2 時間の間の、 0 . 5 m l / 体重 k g / 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 3 5 5 μ m o 1 / 1 を超えるクレアチニン(4 4 を超える上昇)、または 2 4 時間の間の、 0 . 3 m 1 / k g / h r を下回る尿排出量または少なくとも 1 2 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:

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

e t a l . , K i d n e y I n t . 7 3 , 5 3 8 - 5 4 6 , 2 0 0 8 (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、 R I F L E 判定基準は、多数の研究において実証された A K I の一定の定義を提供する。

[0010]

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 m g / d L 以上(2 6 . 4 μ m o 1 / 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 1 5 0 % (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 m L / k g 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0.5mL/kgより少ない尿排出量;

「ステージIII」: ベースラインから 3 0 0 % (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 4 4 μ m o 1 / L の急激な増加を伴う 3 5 4 μ m o 1 / L 以上の血清クレアチニン、または 2 4 時間の間の、 1 時間あたり 0 . 3 m L / k g より少ない尿排出量、もしくは 1 2 時間の間、無尿。

[0011]

CIN Consensus Working

Panel (McCollough et

al、R e v C a r d i o v a s c M e d . 2 0 0 6 ; 7 (4) : 1 7 7 - 1 9 7 、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 2 5 % の上昇を用いて、(A K I 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 A K I 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 m g / d L または 2 5 % などの血清クレアチニンのわずかな変化は、 A K I (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、 A K I 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。

[0012]

数 日 の 期 間 に わ た る 血 清 ク レ ア チ ニ ン の 連 続 的 測 定 は 、 A K I を 検 出 お よ び 診 断 す る ー 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、0.3mg/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AK I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A K I の 最 も 急 性 な 段 階 の 期 間 に は 、 腎 臓 の 正 確 な 状 熊 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 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、尿細管、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。

[0 0 1 3]

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。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

[0014]

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。(本明細書で、集合的に「腎臓損傷マーカー類」、および単独で「腎臓損傷マーカー」と呼ぶ)可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される、本明細書記載の1種類以上のマーカーの測定を、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。

【課題を解決するための手段】

[0015]

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造行、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対象に(すなわち、腎機能への損傷を患っている対象、ARF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を関している対象などを同定するを関連を表している対象が腎置換であるが、かつ腎機能の改善をしくは増加、対象が腎置換であるが、関連があるであるが、関連があるであるが、は増加、対象が表しくは増加、対象が表しくは増加、対象が表しくは増加、対象が表しくは増加、対象が表しくは増加、対象が表しくは増加、対象が表しくは増加、対象が表しくは増加、対象が移植された腎臓の拒絶反応を患うであるうリスクの減少もしくは増加などの外の減少もしくは増加などの将来の対象が移植された腎臓の拒絶反応を患うであるうリスクの減少もしくは増加などの将来の対象が移植された腎臓の拒絶反応を患うであるうリスクの減少もしくは増加を影響を表してあるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが関値であるが表してもよい。

【発明の効果】

[0016]

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、対象から得られた体液試料において、本発明の1種類以上の腎臓損傷マーカーを検出するように構成されたアッセイ法を実行するステップを含む。その後、(1つまたは複数の)アッセイ結果、例えば、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、対象の腎臓の状態と関連する。この腎臓の状態との相関は、(1つまたは複数の)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ステップを含んでもよい。したがって、本発明は、腎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用する。

[0017]

特定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、対象のリスク層化、すなわち、腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の可能性を対象に割り当てる方法である。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、1つ以上の将来的なそのような変化と相関する。以下のものは、好ましいリスク層化の実施形態である。

[0018]

リスク層化の好ましい実施形態において、これらの方法は、腎機能への将来的な損傷について対象のリスクを決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、腎機能への将来的なかかる損傷の可能性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超えた時に、腎機能への将来的な損傷を患う可能性の増加を対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てるれる可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能への将来的な損傷を患う可能性の増加を対象に割り当てる。

[0019]

リスク層化の他の好ましい実施形態において、これらの方法は、腎機能の将来的な低下について対象のリスクを決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎機能のかかる低下の可能性と相関する。例えば、測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超えた時に、腎機能の将来的な低下を患う可能性の増加をその対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てる。可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の将来的な低下の可能性の増加をその対象に割り当てる。

[0020]

リスク層化の他のさらに好ましい実施形態において、これらの方法は、腎機能の将来的な改善についての対象の可能性を決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎機能のかかる将来的な改善の可能性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の将来的な改善の可能性の増加をその対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の将来的な改善の可能性の増加をその対象に割り当てる。

[0021]

リスク層化の他のさらに好ましい実施形態において、これらの方法は、ARFへの進行についての対象のリスクを決定するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結

果は、ARFへのかかる進行の可能性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を、各々、閾値と比較してもよい。「陽性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値を超える時に、ARFへの進行の可能性の増加をその対象に割り当てる。「陰性進行」を表す腎臓損傷マーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、測定濃度が閾値より低い時に、ARFへの進行の可能性の増加をその対象に割り当てる。

[0023]

[0022]

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、所望の事象が多少とも起こりそうな可能性がある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。

[0024]

[0 0 2 5]

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、対象の腎損傷を診断する方法、すなわち、対象が腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFを患っているか否かを評価する方法である。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、例えば、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、腎臓の状態における変化

の発生または不発生と相関する。下記は、好ましい診断の実施形態である。

[0026]

好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎機能への損傷の発生または不発生を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、かかる損傷の発生または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎機能へ損傷が発生する可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を対象に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎機能へ損傷が発生する可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎機能へ損傷が発生しない可能性の増加を対象に割り当ててもよい。

[0027]

他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎機能の低下の発生または不発生を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎機能の低下を引き起こす損傷の発生または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃が固値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、下を引き起こす損傷が発生する可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性の増加を対象に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の低下を引き起こす損傷が発生しない可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性の増加を対象に割り当てるが、腎機能の低下を引き起こす損傷が発生しない可能性の増加を対象に割り当ててもよい。

[0028]

さらに他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、ARFの発生または不発生を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、ARFを引き起こす損傷の発生または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を超える時に、ARFが発生する可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、ARFが発生しない可能性を超える時に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、ARFが発生しない可能性の増加を対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、ARFが発生しない可能性の増加を対象に割り当ててもよい。

[0029]

さらに他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎置換療法を必要としている対象を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、腎置換療法の必要性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生する可能性の増加をその対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性の増加をその対象に割り当ててもよい。陰性進

行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生する可能性の増加をその対象に割り当てるか、あるいは、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎置換療法の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性の増加をその対象に割り当ててもよい。

[0030]

さらに他の好ましい診断の実施形態において、これらの方法は、腎移植を必要としている対象を診断するステップを含み、(1つまたは複数の)別定濃度の各々を、閾値と比較しての必要性と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度の各々を、閾値と比較しまい。陽性進行を表すマーカーについては、(測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎移植の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に、腎移植の必要性を表すったの対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すったの対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すったの対象に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に対して)測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して)測定濃度が閾値を超える時に、腎移植の必要性をもたらす損傷が発生しない可能性の増加をその対象に割り当ててもよい。

[0031]

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。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイ結果は、例えば、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、腎臓の状態における変化の発生または不発生と相関する。以下のものは、好ましい監視の実施形態である。

[0032]

好ましい監視の実施形態において、これらの方法は、腎機能への損傷を患っている対象において、腎臓の状態を監視するステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0033]

他の好ましい監視の実施形態において、これらの方法は、腎機能の低下を患っている対象において、腎臓の状態を監視するステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0034]

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、急性腎不全を患ってい

る対象において、腎臓の状態を監視するステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。陰性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0035]

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ステップを含み、(1つまたは複数の)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または不発生と相関する。例えば、(1つまたは複数の)測定濃度を閾値と比較してもよい。陽性進行を表すマーカーについては、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値より低い時に、腎機能の悪化をその対象に割り当てるか、あるいは、測定濃度が閾値を超える時に、腎機能の改善をその対象に割り当ててもよい。

[0036]

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、対象の腎損傷を分類する方法、すなわち、対象の腎損傷が腎前性、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。これらの実施形態において、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカーの測定濃度は、特定のクラスおよび/またはサブクラスと相関する。下記は、好ましい分類の実施形態である。

[0037]

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ステップ、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ステップ、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ステップであり、(1つまたは複数の)アッセイの結果は、その対象についての損傷分類と相関する。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。

[0038]

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、損傷を患うまたは損傷の素因(例えば、ARF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。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。

[0039]

しかし、以下の議論は、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、ディシジョンツリー解析、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。

[0040]

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0.95を超えるROC曲線面積を提供する。

[0041]

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 - 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0.9 5 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、最も好ましくは約 0 . 9 5 を超える対応する特異度;少なくとも約 7 5 % の感度および少なくとも約 7 5 % 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 1 0 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。

[0042]

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のは、第一の三分位数のとトと比較して、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。

[0 0 4 3]

特定の実施形態において、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、所望の完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。

[0044]

前述の方法のステップは、腎臓損傷マーカーアッセイの(1つまたは複数の)結果を、 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 (A P A C H E ス コ ア 、 P R E D I C T スコア、 U A / N S T E M I の T I M I 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 、 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 B N P 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、(1つまたは複 数の)アッセイ結果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(1つま た は 複 数 の) ア ッ セ イ 結 果 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, 17th Ed., McGraw Hill, New York, pages 1741-1830、ならびにCurrent Medical Diagnosis&Treatment 2008, 47th 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。

[0045]

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。

[0046]

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、記載の腎臓損傷マーカーのうちの少なくとも 1 種類についてのアッセイを実行するのに十分である試薬を含む。

[0047]

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、固形支持体に結合した目的のバイオマーカーの(1つまたは複数の)標的を検出する抗体を含み得る。サンドイッチイムノアッセイの場合、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(1つまたは複数の)標的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意的要素を、本明細書の以下に記載する。

[0048]

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、ecl(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、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(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。

[0049]

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な、聴覚の、電気化学的方法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特定の方法において、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。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。

【図面の簡単な説明】

[0050]

【図1】実施例6に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図2】実施例7に従って、コホート1(RIFLEステージ0またはRを越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比

の計算を提供する。

【図3】実施例8に従って、コホート1(RIFLEステージRに到達したが、それを越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図4】実施例9に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した尿試料、およびコホート2においてステージ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尿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する

【図5】実施例6に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図6】実施例7に従って、コホート1(RIFLEステージ0またはRを越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図7】実施例8に従って、コホート1(RIFLEステージRに到達したが、それを越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【図8】実施例9に従って、コホート1(RIFLEステージ0を越えて進行しなかった患者)から収集した血漿試料、およびコホート2においてステージ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血漿試料の中のマーカーレベルの比較について決定したデータ表である。表は、様々なマーカーの様々な閾値(カットオフ)レベルにおける記述統計学、AUC解析、および感度、特異度ならびにオッズ比の計算を提供する。

【発明を実施するための形態】

[0051]

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、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される1種類以上のマーカー、またはそれらと関連する1種類以上のマーカーの測定濃度は、対象の腎臓の状態と相関する。

[0052]

本明細書の目的のために、以下の定義を適用する。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)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 G F R 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。 G F R 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。

[0053]

本明細書で使用する「腎機能の低下」は、0.1mg/dL以上(8.8µmol/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0.5ml/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。

[0054]

本明細書で使用する「急性腎不全」または「ARF」は、0.3mg/dL以上(26.4μmo1/1)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0.5m1/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。

[0055]

この点において、イムノアッセイから得られるシグナルは、1種類以上の抗体および標的生体分子(すなわち、検体)ならびにこれらの抗体が結合する必須の(1つまたは複数の)エピトープ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ことを、当業者は理解するであろう。かかるアッセイは完全長のバイオマーカーを検出し、このアッセイ結果は所望のバイオマーカー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。バイオマーカーの発現を、タンパク質測定(ドットブロット、ウエスタンブロット、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しない

[0056]

本明細書で使用する「リゾチーム C」という用語は、生体試料中に存在し、リゾチーム C 前駆体に由来する 1 種類以上のポリペプチド(Swiss-Prot P6 1 6 2 6 (配列番号 1))

10 20 30 40 50 60 MKALIVLGLV LLS VTVQGKV FERCELARTL KRLGMDGYRG ISLANWMCLA KWESGYNTRA 70 80 90 100 110 120 TNYNAGDRST DYGIFQINSR YWCNDGKTPG AVNACHLSC S ALLQDNIADA VACAKRVVRD 130 140 PQGIRAWVAW RNRCQNRDVR QYVQGCGV

[0 0 5 7]

以下のドメインは、リゾチームCにおいて同定された。

残基 長さ ドメインID

1-18 18 シグナル配列

19-148 130 リゾチームC

[0058]

フェリチンは、重鎖、軽鎖、またはその両方を含み得る 2 4 個のサブユニットのオリゴマーである。本明細書で使用される「フェリチン」という用語は、生体試料中に存在し、フェリチン前駆体に由来する 1 種類以上のポリペプチド(Swiss-Prot P 0 2

7 9 2 (軽鎖)(配列番号2))

30 50 60 MSSQIRQNYS TDV 10 20 40 EAAVNSL VNLYLQASYT YLSLGFYFDR DDVALEGVSH FFRELAEEKR 70 80 120 EGYERLLKMQ NQRGGRALFQ DIKKPAEDEW GKTPDAMKA 100 110 A MALEKKLNQA LLDLHALGSA 140 130 150 160 170 R TDPHLCDFL ETHFLDEEVK LIKKMGDHLT NLHRLGGPEA GLGEYLFERL TLKHD

(および Swiss-Prot P02794 (重鎖) (配列番号3)) を表す。

20 30 40 50 60 MTTASTSQVR QNY HQDSEAA INRQINLELY ASYVYLSMSY YFDRDDVALK NFAKYFLHQS 70 ጸበ 100 110 120 HEEREHAEKL MKLQNQRGGR IFLQDIKKPD CDDWESGLN 150 140 A MECALHLEKN VNQSLLELHK 130 160

180 LATDKNDPHL CDFIETHYLN EQVKAIKELG DHVTNLRKMG APESGLAEYL FDKHTLGDSD

NES

[0059]

以下のドメインは、フェリチン軽鎖において同定された。

残基 長さ ドメインID

1 開始メチオニン

2 - 1 7 5 1 7 4 フェリチン軽鎖

[0060]

以下のドメインは、フェリチン重鎖において同定された。

残基 長さ ドメインID

1 用 始 メ チ オ ニ ン

2 - 183 182 フェリチン重鎖

[0061]

この点において、イムノアッセイから得られるシグナルは、1種類以上の抗体および標的生体分子(すなわち、検体)ならびにこれらの抗体が結合する必須の(1つまたは複数の)エピトープ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こを、当業者は理解するであろう。本発明のアッセイは、フェリチン重鎖、フェリチン軽鎖、サンドイッチアッセイは、フェリチン重鎖と結合する2つの抗体、フェリチン軽鎖と結合する2つの抗体、フェリチン軽鎖と結合する2つの抗体、またはその重鎖と結合する1つの抗体およびその軽鎖と結合する1つの抗体で構成され得る。かかるアッセイは、それぞれの完全長の(1つまたは複数の)フェリチン分子を検出し、このアッセイ結果はフェリチン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。

[0062]

のポリペプチドも表す。

[0063]

本明細書で使用する「陽性進行」を表すマーカーという用語は、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ーを表す。本明細書で使用する「陰性進行」を表すマーカーという用語は、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ーを表す。

[0064]

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。

[0065]

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、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。

[0066]

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。

[0067]

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力を含むが「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がある診断が「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がある診断が「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を意味がある。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。

[0068]

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。

[0069]

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と関連する。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5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,527号、同第5,885,528号、同第5,880,792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。

[0070]

[0071]

[0 0 7 2]

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、 s s D N A 、 d s D N A など)によって間接的に検出され得る分子が含まれ得る。

[0073]

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、 ・ハロアシル、ピリジルジスルフロゲンにも下リル基と反応し、チオールスログン化物、および・ハロアシル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。

[0074]

[0075]

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、サブシーケンス、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個の断片である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断片がらなる二価の断片であるF(ab')2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(Wardetal.,(1989)Nature

3 4 1 : 5 4 4 - 5 4 6) ならびに(v i) 単離された相補性決定領域(C D R) 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。

[0076]

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(1つまたは複数の)エピトープを提示する任意のポリペ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ないまようには意図しない。むしろ、適切な(1つまたは複数の)エピトープ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はよりも標的分子に対する規分は10倍を超える、好ましくは10倍を超える、より好ましくは10倍を超える、好ましくは10倍を超える、より好ましくは10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 M $^{-1}$ の親和性、好ましくは約10 8 M $^{-1}$ ~約10 9 M $^{-1}$ の間の親和性、お10 1 0 M 1 0 の間の親和性で結合する。

[0 0 7 7]

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。スキャッチャード方程式: 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、スキャッチャードプロットを作成する。スキャ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; Nel son

and Griswold,Comput.Methods Programs Biomed.27:65-8,1988を参照されたい。

[0078]

「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。

[0079]

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、Cwirla et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87,6378-82,1990; Devlin

etal.,Science 249,404-6,1990,Scott and Smith,Science 249,386-88,1990;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スクリーニングを可能にする。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。

[0800]

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、(1つまたは複数の)固定化ポリペプチドに対する抗体が存在する場合、呈色反応が現れる。

[0081]

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。

[0082]

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(1つまたは複数の)バイオマーカーの存在または量を、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。

[0083]

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。

[0084]

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。

[0085]

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すように選択する。

[0086]

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。

[0087]

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、ルールのセット、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。

[0088]

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。

[0089]

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0.9 5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 . 9 5 を超える対応する特異度;少なくとも 7 5 % 特異度と組み合わせて少なくとも 7 5 %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。

[0090]

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(1つまたは複数の)結果 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(P68133)、アデノシンデアミナーゼ結合タンパク質 (DPP4、P27487)、 - 1 - 酸性 糖タンパク質 1 (P 0 2 7 6 3) 、 - 1 - ミクログロブリン (P 0 2 7 6 0) 、アルブ ミン(P02768)、アンジオテンシノゲナーゼ(Angiotensinogena se)(レニン、P00797)、アネキシンA2(P07355)、 - グルクロニダ $-\overline{t}(P08236)$, $-2-\overline{s}$ - ガラクトシダ -ゼ(P16278)、BMP-7(P18075)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(p roBNP、BNP-32、NTproBNP;P16860)、カルシウム結合タンパ ク質 (S100- 、P04271)、炭酸脱水酵素(Q16790)、カゼインキナ ーゼ2(P68400)、カテプシンB(P07858)、セルロプラスミン(P004 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 (C Y R 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、P01133)、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)(P02765)、脂肪酸結合タンパク質、心臓(FABP3、P0 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 2 793; 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 67)、GRO- (CXCL1、(P09341)、成長ホルモン(P01241)、 肝 細 胞 増 殖 因 子 (P 1 4 2 1 0) 、 イ ン ス 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 グル ブリン 軽 鎖 (および) 、 インターフェロン (P 0 1 3 0 8)、リゾチーム(P61626)、インターロイキン・1 (P01583)、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 - 1 2 p 4 0 (P 2 9 4 6 0) 、インター ロイキン - 13(P35225)、インターロイキン - 16(Q14005)、L1細胞 接着分子(P 3 2 0 0 4)、乳酸脱水素酵素(P 0 0 3 3 8)、ロイシンアミノペプチダ ーゼ(P28838)、メプリンA - サブユニット(Q16819)、メプリンA -サブユニット(Q16820)、ミッドカイン(P21741)、MIP2- (CXC L 2、P 1 9 8 7 5)、M M P - 2 (P 0 8 2 5 3)、M M P - 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 (R P A 1) 、 腎乳頭抗原 2 (R P A 2) 、 レチノ ール 結合 タンパク質(P09455)、リボヌクレアーゼ、S100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、P48764)、スペルミジン/スペルミンN1-ア セチルトランスフェラーゼ(P21673)、TGF - 1 (P01137)、トラスフ ェリン(P02787)、トレフォイル因子3(TFF3、Q07654)、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)

[0091]

リスク層化を目的として、アディポネクチン(Q15848)、アルカリホスファター

、 ウロモジュリン(タム・ホースフォールタンパク質、 P07911)。

ゼ(P05186)、アミノペプチダーゼN(P15144)、カルビンジンD28k(P 0 5 9 3 7) 、シスタチンC(P 0 1 0 3 4) 、F 1 F O A T P 分解酵素の 8 サブユニット(P 0 3 9 2 8)、 - グルタミルトランスフェラーゼ (P19440)、GSTa(- グルタチオン - S - トランスフェラーゼ、P0826 3) 、 G S T p i (グルタチオン - S - トランスフェラーゼ P 、 G S T クラス - p i 、 P 0 9 2 1 1), I G F B P - 1 (P 0 8 8 3 3), I G F B P - 2 (P 1 8 0 6 5), I G F B P - 6 (P 2 4 5 9 2) 、内在性膜タンパク質 1 (I t m 1 、 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 - ロイキン - 18(Q14116)、IP-10(10kDaのインターフェロン - -誘導タンパク質、P02778)、IRPR(IFRD1、O00458)、イソバレリ ル - C o A 脱水素酵素(I V D、 P 2 6 4 4 0)、 I - T A C / C X C L 1 1 (O 1 4 6 2 5)、ケラチン 1 9 (P 0 8 7 2 7)、 K i m - 1 (A 型肝炎ウイルス細胞受容体 1 、 O 4 3 6 5 6)、L - アルギニン: グリシンアミジノトランスフェラーゼ(P 5 0 4 4 0)、レプチン(P41159)、リポカリン2(NGAL、P80188)、MCP-1 (P13500)、MIG(- インターフェロン誘導モノカインQ07325)、MI P-1a(P10147)、MIP-3a(P78556)、MIP-1 (P1323 6)、MIP-1d(Q16663)、NAG(N-アセチル- - D-グルコサミニダ ーゼ、 P 5 4 8 0 2) 、 有機イオン輸送体 (O C T 2 、 O 1 5 2 4 4) 、 オステオプロテ ジェリン(O 1 4 7 8 8) 、 P 8 タンパク質(O 6 0 3 5 6) 、プラスミノーゲン活性化 因子阻害剤 1 (P A I - 1 、 P 0 5 1 2 1) 、 P r o A N P (1 - 9 8) (P 0 1 1 6 0)、タンパク質ホスファターゼ1 - (PPI - 、P62140)、Rab G D I - (P 5 0 3 9 5)、腎カリクレイン(Q 8 6 U 6 1)、内在性膜タンパク質の R T 1 . B - 1 ()鎖(Q 5 Y 7 A 8)、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 1 A (s T N F R - I 、 P 1 9 4 3 8) 、 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 1 B (s T N F R - I I 、 P 2 0 3 3 3) 、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(1つまたは複数の)結果と組み合わせてもよい。

[0092]

本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの(1つまたは複数の)結果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、NS AID、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 (R P A 1)測定、腎乳頭抗原 2 (R P A 2)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 B U N 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(1 つまたは複数の)結果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,17th Ed.,McGraw Hill,New York,pages 1741-1830,ならびにCurrent

Medical Diagnosis&Treatment 2008,47 th 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

[0093]

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。

[0094]

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リて、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GFR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(GFR)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(GFR)を計算することができる。典型的には、GFRをm1/分の単位で表す。

[0095]

(数1)

G F R = 尿中濃度×尿流量/血漿濃度

[0096]

体表面積に対するGFRの正規化によって、約1.73m² あたり約75-100m1/分のGFR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。

[0097]

糸球体濾過量(GFRまたはeGFR)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GFR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GFRを10~20%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。

[0098]

クレアチニンの尿中濃度の値(U_Cr)、尿流量(V)、およびクレアチニンの血漿濃度(P_Cr)の値が分かっている場合、クレアチニン・クリアランス(CCr)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_{Cr}×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、

[0099]

【数2】

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

数学的に表される。

[0100]

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24時間の採尿

が行われ、その後、血液の比較試験が行われる。

[0101]

(数3)

C c r = U c r × 2 4 時間の体積 / P c r × 2 4 × 6 0 分

[0102]

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、CCrは体表面積(BSA)について補正され、平均サイズを有するヒトと比較して、m1/分/1.73m²として表される。ほとんどの成人は、1.7(1.6~1.9)に近いBSA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BSAについて補正されたCCrを有するべきである。

[0103]

(数4)

 C_{Cr} $_{i}$ $_{i}$

[0104]

(収集が完全である時でさえ、)糸球体濾過量(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・クリアランス測定の精度は制限される。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。

[0105]

m L / k g / h r 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 2 4 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、 R I F L E 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、 B a g s h a w

e t 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)。

[0106]

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の取りやめ、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。

[0107]

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。

【実施例】

[0108]

【実施例1】

[0109]

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 2 5 0 人の成人を登録する。この研究に登録するためには、各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;

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 腎損傷のかなりの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。

[0110]

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)を各患者から収集する。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., San Diego, CA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。

[0111]

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、研究試料を得るのと同時に)、血清クレアチニンをその場で調べる。さらに、各患者の状態を、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。

[0112]

造影剤投与に先立って、各患者に、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 = 100 m L ごとに 1ポイント; 1 . 5 g / d L 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 G F R 4 0 - 6 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m 2 = 2ポイント、 2 0 - 4 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m 2 = 4ポイント、 2 0 m L / 分 / 1 . 7 3 m 2 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: C I N または透析のリスク: 5 以下の合計ポイント = C I N のリスク - 7 . 5 %、透析のリスク - 9 .

【実施例2】

[0113]

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、各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(Wijeysundera et al.,JAMA 297:1801-9,2 007)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。

[0114]

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)を各患者から収集する。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-1οck)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., San Diego, CA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。

【実施例3】

[0115]

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にいることが期待される約900人の成人を登録する。この研究に登録するためには、各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 M AP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 2 4 時間以内に医師向けコンピューター受注システム(C P O E)で注文した I V 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)を経て入院することが期待されること;

および / または登録後少なくとも 2 4 時間の間、ICUに入院することが期待されること

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;

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; 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。

[0116]

インフォームド・コンセントを提出した後、EDTA抗凝固処理血液試料(10mL)および尿試料(25~30mL)を各患者から収集する。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)、および48(±2)時間の時点で、ならびにその後、患者が入院する7~14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-1ock)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., San Diego, CA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。

【実施例4】

[0117]

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96ウェルポリスチレンマイクロプレートのウェルの中に固定化する。検体標準物質および試験試料を適切なウェルの中にピペッターで入れ、存在する全検体を固定化抗体と結合させる。結合しなかった全物質を洗い流した後、この検体が結合する西洋ワサビペルオキシダーゼに結合させた二次抗体をこれらのウェルに添加し、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。結合しなかった全ての抗体・酵素試薬を除去するための洗浄後、テトラメチルベンジジンおよび過酸化水素を含む基質溶液をこれらのウェルに添加する。この試料中に存在する検体量に比例して呈色する。呈色反応を止め、色の強度を540nmまたは570nmで測定する。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る。

[0118]

以下の実施例において、以下のように濃度を表す:可溶性の終末糖化産物特異的受容体-pg/mL、殺菌性透過性増強タンパク質-pg/mL、インターロイキン12-pg/mL、線維芽細胞増殖因子23-ng/mL、および腸の脂肪酸結合タンパク質-pg/mL。

【実施例5】

[0119]

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., 2 7 6 2 5 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。

[0120]

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

R d . , V i r g i n i a B e a c h , V A 2 3 4 5 4 から購入した。これらの尿試料を輸送し、 - 2 0 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、(1 つまたは複数の)慢性疾患診断、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

【実施例6】

[0121]

R I F L E ステージ 0 における患者の腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー集中治療室(I C U) の患者を、R I F L E 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) のように腎臓状態によって分類した。

[0122]

2 つのコホートを、ステージ 0 を越えて進行しなかった(コホート 1)患者、および 1 0 日以内にステージ R 、 I 、または F に到達した(コホート 2)患者として定義した。 I

CUの患者内に生じる正常なマーカー変動を調べ、それによってAKI状態を監視する有用性を評価するために、コホート1から収集した尿試料においてマーカーレベルを測定した。コホート2のステージR、I、またはFに達する前の0時間、24時間、および48時間の時点で患者から収集した尿試料において、マーカー濃度を測定した。以下の表において、+ / - 1 2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、この実施例(0対R、I、F)について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(+ / - 1 2 時間)前を意味する。

市販のアッセイ試薬を用いて、標準的なイムノアッセイ法により、各マーカーを測定した。受信者動作特性(ROC)曲線を、各マーカーについて作成し、各ROCに、尿排のの間積(AUC)を決定した。血清クレアチニン測定値もしくは尿排出量のいまれがでは、または血清クレアチニン測定値もしくは尿排出量のの理では基づにとように、または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、ステージののコホートは、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、ステージののコホートは、血清クレアチニン測定値をしてアチニン測定値を含む、なテージののよびでき、尿ができ、ができ、血清クレアチニン測定値を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、またはFに定まる患者に対してステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、ステージのの患者のみを含む。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ステージア・ステージア・エンカージのの患者のみを含む。また、血清クレアチニン測定値をしくは尿排出量に基づいてステージを生み出す判定法を用いた。

[0124]

[0123]

コホート1(RIFLE 0に留まる対象)とコホート2(RIFLE R、IまたはFに進行する対象)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(「ptc」として示される)。標準誤差を、Hanley,J.A.,and McNeil,B.JThe 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した。 p値を、両側 Z 検定を用いて計算した。 0 . 5 未満の A U C 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 A U C は、比較の際に陽性進行を表すマーカーを示す。

[0125]

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した。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。

[0126]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図1に示す。

【実施例7】

[0127]

R I F L E ステージ 0 および R における患者の腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例6に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージRには達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を、コホート1の非損傷ステージ0の患者と共にグループ化した。この実施例のコホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージIまたはFに達する0、24、および48時間以内に収集した尿

試料中のマーカー濃度を、コホート2(についての解析)に含めた。

[0 1 2 8]

コホート1(RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0129]

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した。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。

[0130]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図2に示す。

【実施例8】

[0131]

ステージ R からステージ I および F に進行する患者において腎臓の状態を評価するため の腎臓損傷マーカー

実施例6に記載したように、患者を分類し、解析したが、ステージRには達した患者のみをこの実施例に含めた。コホート1は、10日以内にステージRに達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を含み、コホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージRに達する12時間以内に収集した尿試料中のマーカー濃度を、コホート1およびコホート2の両方についての解析に含めた。

[0132]

コホート1(RIFLE Rに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに 進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0133]

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した。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。

[0134]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図3に示す。

【実施例9】

[0135]

R I F L E ステージ 0 における患者において腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例 6 に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージRまたはIには達したがステージFに進行しなかった患者をこの解析から外した。非損傷ステージ 0 の患者をコホート 1 に含める。この実施例のコホート 2 は、ステージFに進行した患者のみを含んだ。尿試料中のマーカーの最高濃度を、コホート 1 の各患者(についての解析)に含めた。ステージFに達する 0 、 2 4 、および 4 8 時間以内に収集した尿試料中のマーカーの最高濃度を、コホート 2 の各患者(についての解析)に含めた。

[0136]

コホート1(RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0 1 3 7]

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した。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。

[0138]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図4に示す。

【実施例10】

[0 1 3 9]

RIFLEステージ0における患者において腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マー

カー

集中治療室(ICU)の患者を、RIFLE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)のように腎臓状態によって分類した。

[0140]

2 つのコホートを、ステージ 0 を越えて進行しなかった(コホート 1)患者、および 1 0 日以内にステージ R、 I、または F に到達した(コホート 2)患者として定義した。 I C U の患者内に生じる正常なマーカー変動を調べ、それによって A K I 状態を監視する有用性を評価するために、コホート 1 から収集した血液試料の血漿成分においてマーカーレベルを測定した。コホート 2 のステージ R、 I、または F に達する前の 0 時間、 2 4 時間、および 4 8 時間の時点で患者から収集した血液試料の血漿成分において、マーカー濃度を測定した。以下の表において、 + / - 1 2 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、この実施例(0 対 R、 I、 F)について 2 4 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 2 4 時間(+ / - 1 2 時間)前を意味する。

[0 1 4 1]

市販のアッセイ試薬を用いて、標準的なイムノアッセイ法により、各マーカーを測定した。受信者動作特性(ROC)曲線を、各マーカーについて作成し、各ROC曲線肝が高くように、尿力レアチニン測定値(SCr)に基づくように、尿力レアチニン測定値もしくは尿排出量のいずれかった。すなわち、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に定まる思者に対しては、ステージののコホートは、尿排出量に基づいてステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、ステージののコホートは、尿排出量に基づいてステージR、I、またはFに定まる患者に対しては、ステージののコホートは、血清クレアチニン測定値をしてアチニン測定値をしてなアチニン測定値をしてなアチニン測定値をしくは尿排出量に基づいてステージを出またはFに定まる患者に対してステージのにいる患者のみを含む。また、血清クレアチニン測定値を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、最も重篤なRIFLEステージを生み出す判定法を用いた。

[0142]

コホート1(RIFLE 0に留まる対象)とコホート2(RIFLE R、IまたはFに進行する対象)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(「ptc」として示される)。標準誤差を、Hanley,J.A.,and McNeil,B.JThe 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した。 p値を、両側 Z 検定を用いて計算した。 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。

[0143]

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した。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。

[0 1 4 4]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図5に示す。

【実施例11】

[0 1 4 5]

R I F L E ステージ 0 および R における患者の腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例10に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージRには達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を、コホート1の非損傷ステージ0の患者と共にグループ化した。この実施例のコホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージIまたはFに達する0、24、および48時間以内に収集した血液試料の血漿成分中のマーカー濃度を、コホート2(についての解析)に含めた。

[0146]

コホート1(RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0147]

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した。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。

[0 1 4 8]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図6に示す。

【実施例12】

[0149]

ステージ R からステージ I および F に進行する患者において腎臓の状態を評価するため の腎臓損傷マーカー

実施例10に記載したように、患者を分類し、解析したが、ステージRには達した患者のみをこの実施例に含めた。コホート1は、10日以内にステージRに達したが、ステージIまたはFに進行しなかった患者を含み、コホート2は、ステージIまたはFに進行した患者のみを含んだ。ステージRに達する12時間以内に収集した血液試料の血漿成分中のマーカー濃度を、コホート1およびコホート2の両方についての解析に含めた。

[0150]

コホート1(RIFLE Rに留まる対象)とコホート2(RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0151]

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した。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。

[0152]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図7に示す。

【実施例13】

[0153]

R I F L E ステージ 0 における患者において腎臓の状態を評価するための腎臓損傷マーカー

実施例10に記載したように、患者を分類し、解析した。しかし、ステージRまたはIには達したがステージFに進行しなかった患者をこの解析から外した。非損傷ステージ Oの患者をコホート1に含める。この実施例のコホート2は、ステージFに進行した患者のみを含んだ。コホート1の各患者に由来する血液試料の血漿成分中のマーカーの最高濃度を含めた。ステージFに達する O、 2 4、および 4 8 時間以内に収集した、コホート2の各患者に由来する血液試料の血漿成分中のマーカーの最高濃度を含めた。

[0154]

コホート 1 (RIFLE 0またはRに留まる対象)とコホート 2 (RIFLE IまたはFに進行する対象)とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。

[0155]

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した。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。

[0156]

本発明の様々なマーカーについてのこれらの3つの解析結果を図8に示す。

[0157]

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および実証したが、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。

[0 1 5 8]

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。

[0159]

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。

[0160]

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が、と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。

[0161]

他の実施形態を、以下の特許請求の範囲に記載する。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における腎臓の状態を評価する方法であって、

前記対象から取得された体液試料において、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群から選択される腎臓損傷マーカーを検出し、1つ以上のアッセイ結果を提供するように構成された1つ以上のアッセイを行うことと、

前記アッセイ結果を、前記対象の腎臓の状態のリスク層化、病期分類、予後診断、分類 および監視のうちの1つ以上と相関させることと、 を含む、方法。

【請求項2】

前記相関ステップが、前記アッセイ結果に基づいて、腎臓の状態の1つ以上の将来的な変化の可能性を前記対象に割り当てることを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの1つ以上を含む、請求項2に記載の方法。

【 請 求 項 4 】

前記アッセイ結果が、

- (i) 可溶性の終末糖化産物特異的受容体の測定濃度、
- (i i) 殺菌性透過性増強タンパク質の測定濃度、
- (i i i) インターロイキン 1 2 の 測 定 濃 度、
- (iv)線維芽細胞増殖因子23の測定濃度、または、
- (v) 腸の脂肪酸結合タンパク質の測定濃度、

のうちの 1 つ以上を含み、かつ前記相関ステップが、各アッセイ結果について、前記測定 濃度を閾値の濃度と比較することと、

陽性進行マーカーについては、前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能への将来的な損傷を患うこと、腎機能の将来的な低下、将来的なARF、または腎機能の将来的な改善の可能性の増加を前記対象に割り当てることか、あるいは、前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能への将来的な損傷を患うこと、腎機能の将来的な低下、将来的なARF、または腎機能の将来的な改善の可能性の減少を前記対象に割り当てることか、もしくは、

陰性進行マーカーについては、前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能への将来的な損傷を患うこと、腎機能の将来的な低下、将来的なARF、または腎機能の将来的な改善の可能性の増加を前記対象に割り当てることか、あるいは、前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能への将来的な損傷を患うこと、腎機能の将来的な低下、将来的なARF、または腎機能の将来的な改善の可能性の減少を前記対象に割り当てること、

【請求項5】

腎臓の状態における前記 1 つ以上の将来的な変化が、前記対象が患う腎損傷と関連する 臨床予後を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項6】

前記アッセイ結果が、

を含む、請求項3に記載の方法。

- (i) 可溶性の終末糖化産物特異的受容体の測定濃度、
- (i i) 殺菌性透過性増強タンパク質の測定濃度、
- (i i i) インターロイキン12の測定濃度、
- (i v)線維芽細胞増殖因子23の測定濃度、または、
- (v) 腸の脂肪酸結合タンパク質の測定濃度、

のうちの 1 つ以上を含み、かつ前記相関ステップが、各アッセイ結果について、前記測定 濃度を閾値の濃度と比較することと、

陽性進行マーカーについては、前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、後続の急性腎臓損傷、AKIの悪化期、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の回収の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、または慢性腎臓疾患の可能性の増加を前記対象に割り当てることか、あるいは、前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、後続の急性腎臓損傷、AKIの悪化期、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の回収の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、または慢性腎臓疾患の可能性の増加を前記対象に割り当てることか、もしくは、

陰性進行マーカーについては、前記測定濃度が前記閾値を超える時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、後続の急性腎臓損傷、AKIの悪化期、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の回収の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、または慢性腎臓疾患の可能性の増加を前記対象に割り当てることか、あるいは、前記測定濃度が前記閾値より低い時に割り当てられる可能性に対して、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、後続の急性腎臓損傷、AKIの悪化期、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の回収の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、または慢性腎臓疾患の可能性の減少を前記対象に割り当てること、

【請求項7】

を含む、請求項1に記載の方法。

腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の可能性は、前記体液試料が前記対象から取得される時から30日以内に目的の事象が多少とも起こりそうな可能性があるということである、請求項2に記載の方法。

【請求項8】

腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化の可能性は、21日、14日、7日、5日、96時間、72時間、48時間、36時間、24時間、および12時間からなる群から選択される期間内に目的の事象が多少とも起こりそうな可能性があるということである、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記対象が、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の、前記対象における先在に基づく腎臓の状態の評価のために選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記対象が、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、またはARFのうちの1つ以上の既存の診断に基づくか、あるいは、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かもしくは経験したことに基づくか、あるいは、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、またはストレプトゾトシンへの曝露に基づく腎臓の状態の評価のために選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記相関ステップが、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、またはARFのうちの1つ以上の発生もしくは不発生の診断を前記対象に割り当てることを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記相関ステップが、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、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のか、または悪化しているのか否かを評価することを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記アッセイ結果が、

- (i) 可溶性の終末糖化産物特異的受容体の測定濃度、
- (i i) 殺菌性透過性増強タンパク質の測定濃度、
- (i i i) インターロイキン12の測定濃度、
- (i v)線維芽細胞増殖因子23の測定濃度、または、
- (v) 腸の脂肪酸結合タンパク質の測定濃度、
- のうちの 1 つ以上を含み、かつ前記相関ステップが、各アッセイ結果について、前記測定 濃度を閾値の濃度と比較することと、

陽性進行マーカーについては、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能の悪化を

前記対象に割り当てることか、あるいは、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能の改善を割り当てることか、もしくは、

陰性進行マーカーについては、前記測定濃度が前記閾値より低い時に、腎機能の悪化を前記対象に割り当てることか、あるいは、前記測定濃度が前記閾値を超える時に、腎機能の改善を割り当てること、

を含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記方法が、前記対象において腎機能への損傷の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記方法が、前記対象において腎機能の低下の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記方法が、前記対象における急性腎不全の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記方法が、前記対象における腎置換療法の必要性の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記方法が、前記対象における腎移植の必要性の将来的な発生または不発生のリスクを割り当てる方法である、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、前記体液試料が取得される時から72時間以内における、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの1つ以上を含む、請求項4に記載の方法。

【請求項20】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、前記体液試料が取得される時から48時間以内における、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの1つ以上を含む、請求項4に記載の方法。

【請求項21】

腎臓の状態における前記 1 つ以上の将来的な変化が、前記体液試料が取得される時から7 2 時間以内における、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの 1 つ以上を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項22】

腎臓の状態における前記1つ以上の将来的な変化が、前記体液試料が取得される時から48時間以内における、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの1つ以上を含む、請求項4に記載の方法。

【請求項23】

腎臓の状態における前記 1 つ以上の将来的な変化が、前記体液試料が取得される時から 2 4 時間以内における、腎機能への将来的な損傷、腎機能の将来的な低下、腎機能の将来的な改善、および将来的な急性腎不全(ARF)のうちの 1 つ以上を含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項24】

対象の腎臓の状態のリスク層化、病期分類、予後診断、分類および監視のうちの1つ以上のために、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タンパク質からなる群

から選択される、1つ以上の腎臓損傷マーカーの使用。

【請求項25】

急性腎臓損傷を患う対象の腎臓の状態のリスク層化、病期分類、予後診断、分類および 監視のうちの1つ以上のために、可溶性の終末糖化産物特異的受容体、殺菌性透過性増強 タンパク質、インターロイキン12、線維芽細胞増殖因子23、および腸の脂肪酸結合タ ンパク質からなる群から選択される、1つ以上の腎臓損傷マーカーの使用。

【請求項26】

前記患者に割り当てられる、後続の急性腎臓損傷、AKIの悪化期、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の回収の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、または慢性腎臓疾患の可能性の増加または減少は、前記体液試料が前記対象から取得される時から30日以内に目的の事象が多少とも起こりそうな可能性があるという可能性である、請求項6に記載の方法。

【請求項27】

前記患者に割り当てられる、後続の急性腎臓損傷、AKIの悪化期、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の回収の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、または慢性腎臓疾患の可能性の増加または減少は、前記体液試料が前記対象から取得される時から72時間以内に目的の事象が多少とも起こりそうな可能性があるという可能性である、請求項6に記載の方法。

【請求項28】

前記患者に割り当てられる、後続の急性腎臓損傷、AKIの悪化期、死亡、腎置換療法の必要性、腎毒素の回収の必要性、末期の腎疾患、心不全、脳卒中、心筋梗塞、または慢性腎臓疾患の可能性の増加または減少は、前記体液試料が前記対象から取得される時から24時間以内に目的の事象が多少とも起こりそうな可能性があるという可能性である、請求項6に記載の方法。

【手続補正4】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図1-1】

フェリチン ×C・またはUO

* 5300						
	AK1×デ·	・ジロ時間前	AKIステー	ジ24時間前	AKIステー	ジ48時間前
	trak k i	= :h - 1- 2	自然中 1-1	コホート2	= # 1- 1	コホート 2
中央領	34.350	41.300	34,350	44.350	34.350	45.200
举均值	97,959	100.261	97.959	156.546	97.959	111.000
搭車新能	185,485	190.594	185.485	277.824	185.485	182,600
p (t- 約0		0.935		0.047		0.729
M IS	0.107	0.217	0.107	0.290	0.107	0.416
Alt illi	997.000	997.000	997.000	1174.000	997.000	894.00
n (CARE)	248	53	248	62	248	2
n (2018)	103	53	103	62	103	-2
Cros						
	AKiX*-	ジの時間前	AKI29-	ジ24時間前	AKIステー	ジェ8時間
	コポートエ	= #: - 1· 2	コホートエ	コホート2	コホートコ	コホート2
空央植	-10.500	32.550	40.500	63.750	40.500	88,000
探的领	109.743	99.098	109.743	155.644	109.743	121.28
標準展設	198.027	167.815	198.027	264.077	198.027	125.72
4 1000	1	0.012	1	0.261		0.000

	最終 最高 a (減料) a (患者)	0.107 1174.000 440 169	0.428 689.000 20 20	0.107 1174.000 440 169	0.290 1174.000 26 26	0.107 1174.000 440 169	0.416 433.600 14 14
C	4001			_			
		AKIステー	ジロ時間前	AK [ステー:	ジ2.4 時間前	AKI27-	248時間他
		コポート1	コホート2	コホートし	コホート2	=#- \ L :	**- ト2
	中央航	31.950	51.300	31.950	42.000	31.950	45.200
	平均能	97.101	117.587	97.101	147.104	97.101	113,561
ì	18-20-07-26	194.655	109 637	194.655	261 427	101200	106 776

	コポート1	コホート2	コホートし	コホート2	= # ← × 1	⇒ ± − + 2
中央航	31.950	51.300	31.950	42.000	31.950	45.200
平均值	97.101	117.587	97.101	147.104	97.101	113,561
標準解析	184.655	198.637	184.655	261.427	184.655	186.735
p (t-接對		0.498		0.111	i	0.674
最低	0.107	0.217	0.107	2.380	0.107	0.614
A) 24	997.000	997.000	997.000	997.000	997.000	894.000
n (188)	212	47	212	52	212	25
n (20-8)	85	47	85	52	85	25
* C r attauo						
* C F & /C IA C O		1376				

O I AZERCO	A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	n>#-+1	n = ポート2	р
	O REED	0.51	0.044	248	53	0,744
	2 4 時期	0.56	0.042	248	62	0.137
	4 8 MHI	0.54	0.060	248	27	0.519
s C r Ø A						

	4 13 POP IIII	0.54	GARGE ,	240	27	11.317
s C r のみ						
	AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	nas-F1	a>ホート2	Р
	0時間	0.46	0.064	440	20	0.485
	3.4 時間	0.55	0.060	440	26	0.372
	4.88648	0.60	0.081	440	14	0.235
U D O A						

A X I ステー ジ前の時間	AUC	SE	n=#-1	D=#-F2	Р
0.1818	0.59	0.047	212	47	0.068
2.4時間	0.58	0.045	212	52	0.079
4 8 10/10	0.56	0.063	212	25	0.346

5	С	ī	またはひひ

AKIステージ前の時間	カットオフ					0.1	
AK (ステージ)(の)時間	施	58 PM	特易度	四分位数	OR	959	6C I
O #8 ISI -	19.4	72%	34%	1			
	8.84	81%	20%	2	0.8	0.5	1.
	3.66	91%	9%	3 -	1.4	1.0	2.
	71.8	32%	70%	-4	1.3	0.9	17
	109	19%	80%				
	258	11%	90%				

【図1-2】

2 4 F5 IM	23.4	71%	37%	1	1	1 1	
	10.6	81%	23%	2	0.9	0.6	1.3
	4.23	90%	10%	3	1.2	0.8	1.7
	71.8	39%	70%	4	1.9	1.4	2.6
	109	27%	80%		1		
	258	15%	90%				
4 8 95 80 1	17.7	70%	32%	1	T"-		
	9.56	81%	21%	2	0.5	0.2	1.2
	5.7	93%	14%	3	1.0	0.5	1.8
	71.8	37%	70%	4	1.3	0.7	2.3
	109	26%	80%				
	258	11%	90%			1	

A K . L ステージ前の時間	カットオフ 恒	95.10	45 /2 /8	医分位数	OR		Rø %€I
이라비	13.2	70%	24%	1			
	6.92	80%	13%	2	0.8	0.3	2.0
	3.98	90%	7%	3	0.8	0.3	2.0
	84.7	2.5%	70%	- 4	1.4	0.7	2.9
	123	20%	80%				
	265	15%	90%				
2.4 時間	17.3	73%	28%	1			
	13.2	85%	24%	2	0.6	0.3	1.5
	2.08	92%	4%	3	1.2	0.6	2.2
	84.7	46%	70%	4	1.5	0.9	2.7
	123	27%	80%				
	265	15%	90%				
4 8 NVIGI :	55.5	71%	60%	1			
	9.56	86%	18%	2	0.0	0.0	па
	7.59	93%	15%	3	1.3	0.5	3.2
	84.7	50%	70%	4	1.3	0.5	3.1
	123	36%	80%				
	265	14%	90%			$\overline{}$	

A K 1 ステージ前の時間	カットボフ 恒	16,161	特保险	四分位数	OR		Rø %Cl
0.09.50	33.4	70%	52%	1			
	19	81%	34%	2	0.8	0.5	1.5
	5.17	91%	13%	3	1.9	1.2	3.0
	71.6	43%	70%	4	2.7	1.7	4.3
	109	28%	81%				
	258	13%	90%				
2 4 時間	26.9	71%	44%				
	19.4	81%	35%	2	1.0	0.6	1.6
	9.56	90%	20%	3	1.5	1.0	2.3
	71.6	37%	70%	- 4	2.1	1.4	3.1
	109	25%	81%				
	258	13%	90%				
4 8 四個	17.7	72%	33%	I			
	13.9	80%	28%	2	1.0	0.4	2.4
	7.35	92%	16%	3	1.2	0.6	2.7
	71.6	40%	70%	4	1.9	1.0	3.8
	109	28%	81%				
	258	12%	90%				

【図1-3】

リゾチームC

	AXIステージの時間的		AKIステージ		AK1ステージ 18時間前		
	コポート1	コホート2.	□ 4:- - :	コホート2!	= # - F 1 = 5	r:n	
中央領	22.461	26.381	22.461	27.494	22.461	28,300	
平均值	20.833	24.456	20.833	26.558	20.833	24.023	
医準偏差	12.090	10.450	12.090	9.250	12.090	13.028	
p (1-469)		0.065	!	0.002		0.23	
12 9E	1.029	0.594	1.029	0.656	1.029	0.80	
Alc alla	57.487	40.257	57.487	43.342	57,487	42.657	
n GON	116	51	116	57	116	20	
n (出版)	98	51	98	57	98	20	

80100							
	AKIステー?	20時期前	AK [ステージ 2	4 時間前	AKIステージュ8時間前		
	= # - F 1	コホート2	solve bit in	ホート2	2 # − } I 2	ホート2	
中央値	24.628	30.527	24.628	27.343	24.628	31.678	
平均值	22.161	24.218	22,161	27.076	22.161	30.479	
医多属差	11.240	13.336	11.240	12.980	11.240	12.049	
p (k—lisib	i	0.471		0.048		0.008	
最低	0.594	0.998	0.594	0.894	0.594	4.049	
最高	57.487	39.333	57.487	42.841	57.487	44.761	
n (2634)	257	17	257	23	257	14	
n (患者)	158	17	158	23	158	14	

	AKIAF-	ジロ時間前	AKIステージ	2.4 時間的	AK12テー:	シル8時間値
	2#	5 th - 5 2	コポートし	コポート 2	コポート 1	コポート2
中央値	23.243	26.213	23.243	27.460	23.243	28.675
半均值	21.978	25.096	21.978	27.228	21.978	24.968
標準解整	12.400		12.400	6.901	12.400	12.427
p (t−liftie)		0.127		0.008		0.297
最低	1.029	0.594	1.029	0.656	1.029	0.806
最高	57.487	40.257	57.487	43.342	57.487	39.968
n (#3%)	105	45	105	46	105	23
n (患者)	84	45	84	46	84	23

Cr≱£HUO	AKIステージ前の時間	AUC	SE	η⇒ホート1	n-⊐# 1-2	ρ
	O EE III.	0.61	0.049	116	51	0.025
	2.48度 4.8.時限3	0.66	0.045 0.064	116	57 26	0.000

A K 1 ステル ジ前の時間	AUC	SE	□=#-1	n = ホート 2	P
0.85%	0.60	0.075	257	17	0.198
2 s.F/10.	0.63	0.065	257	23	0.038
J. 8 J. R. Dil.	0.72	0.079	257	14	0.006

A K 1 ステー ジ前の時限	AUC	SE	n=m−+ı	n san - F 2	р
9 85.WL.	0.59	0.052	105	45	0.094
2.4 (0) (0)	0.64	0.051	105	46	0.007
4JRJ930L	0.59	0.068	105	23	0.187

AKIステージ前 の時間	カットオフ 値	深度	特報燈	图分仪数	OR		RO %CL
D INFRIIT	21.130618	71%	47%	1		1	
	14.977273	80%	35%	2	1.7	1.0	3.1
	10.035971	90%	28%	3	3.0	1.7	5.1
	27.564576	47%	71%	4	3.3	1.9	5.6
	30.105337	29%	80%				
	36.478149	10%	91%				

【図1-4】

2 中間間	24.630996	70%	59%	1	1	1 1	
	23.279494	2218	55%	2	2.4	1.3	4.4
	8.3125	91%	22%	3	4.9	2.8	8.6
	27.564576	47%	71%	4	5.1	2.9	9.0
	30.105337	32%	80%				
	36.478149	9%	91%			1	
4.81010	22.106274	73%	50%	1			
1	9.1025641	81%	23%	2	0.3	0.1	1.2
	2.040264	92%	3%	3	1.7	0.8	3.3
	27.564576	58%	71%	4	1.6	0.8	3.2
	30.105337	31%	80%				
	36,478149	15%	91%			1	

AKIステージ前 の時期	カットオウ ic	18.00	神樂度	別の飲取	OR		Rø %C
0 (6)(8)	14.977273	71%	28%	1		1	, · · ·
	13.729017	82%	27%	2	1.0	0.3	3.
	1.0289116	94%	3%	3	0.3	0.0	4
	28.763298	59%	70%	4	3.7	1.5	9
	31.107011	47%	80%			1	
	34.550129	18%	90%				
2 4 時間	22.106274	74%	40%	1			
	15.147472	83%	29%	2	0.7	0.2	2
	4.4785714	91%	9%	. 3	1.3	0.5	3
	28.763298	48%	70%	4	3.1	1.5	6
	31.107011	48%	80%			T	
	34.550129	39%	90%				
4 8 19101	27,845745	71%	6.5%	1			
	24.526248	86%	50%	2	0.5	0.0	9
	9.1025641	93%	19%	3	2.0	0.4	9
	28.763298	64%	70%	4	3.7	1.0	14
	31.107011	50%	80%				
	34.550129	43%	90%				

AKIステージ前 の時間	カットオフ 質	88.00	特集度	四分位数	OR		RO %CI
o時間	21.299157	71%	43%	1		Ī	
	19.058577	80%	40%	2	4.3	2.0	9.3
	13.729017	91%	33%	3	7.0	3.3	15.0
	28.807531	33%	70%	4	3.4	1.5	7.5
	31.987448	18%	80%	T			
	38.856089	2%	90%				
2.4時間	24.375	72%	53%	1			
	23.417553	80%	51%	2	9.1	2.6	32.2
	22.106274	91%	46%	3	17.5	5.1	60.6
	28.807531	37%	70%	4	8.1	2.3	28.9
	31.987448	17%	80%			1	
	38.856089	7%	90%				
4.8時間	23.279494	74%	51%	1			
	9.5016611	83%	23%	2	0.4	0.1	1.6
	2.040264	91%	2%	3	2.1	1.0	4.6
	28.807531	43%	70%	4	1.5	0.7	3.4
	31.987448	22%	80%				
	38.856089	13%	90%			1	

【図2-1】

フェリチン

	A K Lステージ O 時間歯		A K J ステージ	2.4 時間前	AKIステージ48時間商		
	20 H - F 1	コポート2	= #: - 1	p # − 1-2 .	=#-F1	カポート2	
中央部	33.200	57.400	33.200	70.500	33.200	77.45	
平均值	98.814	116.972	98.814	170.717	98.814	118.59	
限在隔差	187.253	191.717	187.253	288.327	187.253	199.03	
p (t-180)	1	0.626	1	0.036		0.66	
益板	0.107	2.440	0.107	2.860	0.107	7.03	
84.64	1174.000	997.000	1174.000	1174.000	1174.000	894,00	
n (3434)	419	27	419	36	419	13	
a (48.8)	164	. 27	164	36	164	i	

	AKIステージ		A K J ステージ	24時間前	AKIAFE	ジ48時間前
	·= # − - 1	コポート2	コホート1 :	コホート2	⇒ # - } !	= 4 + 4
中央値	37.950	119.000	37.950	66.400	37.950	88,800
平均直	106.640	102.282	106.640	223.407	106.640	118.956
医寒鼠素	193.149	95.260	193.149	376.494	193.149	109.736
p (t-1819		0.960		0.079		0.866
AG IS	0.107	4.050	0.107	2.860	0.107	9.590
最高	1174.000	225.000	1174.000	1174.000	1174.000	356,000
n (30)(4)	518	5	518	9	518	7
n (生者)	199	5	991	9	199	7

	AKIRF-S	0時間前	A K T ステージ :	3 4 15 01 61	AKIステー	ジ48時間前
	コポート1	コホート2	□ #= F1 =	#-F2:	コホート」	コホート2
中央領	34.000	64.850	34.000	70.500	34.000	64.100
平均省	100.927	149.219	100.927	173.464	100.927	122,721
操作偏差	186.665	251.858	186.665	291.899	186.665	211.280
p (t-161)		0.216		0.053		0.650
最低	0.107	2.440	0.107	7.960	0.107	7.030
AL AT	1174.000	997.000	1174.000	997.000	1174.000	894,000
II (34/4)	352	26	352	30	352	1€
n (患者)	133	26	133	30	133	16

	AKIステージ前の時間	AUC	SE	n==+-1	n=#- ⊦ 2	Р
	0 10/10	0.62	0.059	419	27	0.039
	2 4 13 10	0.64	0.051	419	36	0.007
	4.8 3910	0.64	0.072	419	18	0.048
s C r O A						
	A 57 T T T T -	ATTO	CT	constr. 1.1	10	_

	A K I ステージ前の時間	AUC	SE	p=#-+1	n = # - 1-2	р
	D時間	0.56	0.134	518	5	0.674
	2 4 0488	0.63	0.101	518	9	0.210
	4.8.1812	0.68	0.113	.518	7 .	0.118
ひつめみ	_					
	AK 【ステージ前の時間	AUC	SE	nust-F1	n =∴- F 2	Р
	o richi	0.62	0.000	352	26	0.030

4.84821	0.63 0.076	35	2	16 0.	098		
r ಕನಡಿ00							
AK(ステージ前の時間	カットオフ 値	经度	\$5 (F) 192	国分化数	OR		RO %CI
O BY THE	38	70%	54%	1		—	
1	29.5	81%	47%	2	1.3	0.4	4.3
1	9.17	93%	21%	3	3.6	1.5	8.7
1	21.0	40.04					

【図2-2】

2.4 1910	36.8	72%	53%	1 1 3			
	22.3	81%	39%	1 2	1.5	0.6	3.6
	9.75	92%	22%	3	3.5	1.8	6.9
	71.8	47%	70%	1 4	3.5	1.8	6.9
	116	33%	81%	+	3.3	1.6	0.9
	263	14%	90%	+		 	_
1 8 IS IN	36.1	72%	53%	1			
4 0 07 80	20	83%	47%	2	1.5	0.3	8.0
	9.56	94%	22%	3	2.6	0.6	10.5
	71.8	50%	70%	4	4.2	1.2	14.8
	116	17%	81%		4.2	1.2	14.0
	263	6%	90%	+			
r 0.7s		0.0	1. 70%			٠	
1000	カットオフ		T				R Ø
AKIステージ前の時期	50	5819	特別度	押分配取	OR		% C L
O 3/2 (b)	9.17	80%	18%	1		1	
	9.17	80%	18%	2	0.0	0.0	n=
1	3.99	100%	8%	1 3	0.0	0.0	0.8
1	84.1	60%	70%	1 4	1.5	0.3	7.9
	125	40%	80%	1		0.5	
ł	265	0%	90%	1		t -	
2 + 貯間	32.8	78%	45%	1 1		-	_
	19.7	89%	32%	2	2.0	0.1	39.0
	2.82	100%	6%	3	2.0	0.1	39.0
	84.1	44%	70%	4	4.1	0.3	48.5
ł	125	22%	80%			0	40
	265	22%	90%	1			
4 8 19151	84.7	71%	70%	ï			
	77.2	86%	68%	2	0.0	0.0	па
	9.56	100%	19%	3	4.1	0.3	48.9
	84.1	71%	70%	4	2.0	0.1	39.0
	125	14%	80%			0/1	37.0
	265	14%	90%				
103		•	-			-	
	カットオク	Γ		$\overline{}$		0	3 00
AKIステージ前の時間	4	34.66	特品店	個分位数	OR	95	&C I
0 時間	38	73%	53%	1			
	30	81%	46%	2	2.6	0.6	10.5
	16.4	92%	30%	3	5.5	1.6	18.6
	73.6	46%	70%	4	4.8	1.4	16.7
	117	31%	30%				
	265	12%	90%				
2 4 15 88	36.8	73%	52%	1			
	22.2	80%	37%	2	1.3	0.5	3.2
	9.75	90%	20%	3	3.0	1.5	6.1
	73.6	43%	70%	4	2.6	1.3	5.5
	117	30%	80%				
	265	13%	90%			1	
4.8 時間	29.4	75%	45%	1			
	29	81%	45%	2	4.1	0.3	50.1
	19.7	94%	34%	3	4.1	0.3	50.3
	73.6	44%	70%	-4	7_5	0.8	73.6
	117	25%	80%	1		1	
	265	6%	90%		_		

【図2-3】

リゾチームC s C r ###UO

	AKIZF-:	20時間前	A K I ステージ 2	す時間単	AKIXテー:	/48時間前
	225 F-1	コホート2	policy bit of	s-F2;	adiss by	= #: − F 2
中央値	24.631	23.681	24.631	27.494	24.631	26.736
95-25) (gt	22.074	23.415	22.074	26.699	22.074	23.860
82 N N X	11.565	10.512	11.565	10.821	11.565	13.261
p (1-153)		0.593	l	0.027		0.532
22 10	0.656	0.813	0.656	0.594	0.656	0.806
Al: 27	57.487	41.051	57.487	42.952	57.487	42.841
n (4884)	242	23	242	35	242	18
n (忠孝)	158	23	158	35	158	18

B 147.44	1,00	23	130	.3.7	130	- 10
x C r OA						
	AK (メデーS	- 0 時間簡	AKIZFES	>2.4時間前	AKIA?-	/48時間前
	□ # - 5 T	コホート2	コホート1	= π − 1 ≥	= # - k ;	コポート 2
中央値	24.794	34.763	24.794	34.993	24.794	39.31:
平均值	22.553	34.763	22,553	27.804	22.553	33.77
情心症之	11.406	2.037	11.406	15.251	11.406	13.61
p (1-1660)		0.132		0.203		0.01
12 m	0.594	33.323	0.594	3.314	0.594	4.04
最新	57.487	36.204	57.487	40.240	57.487	42.84
n (2004)	314	2	314	8	314	
n (数据)	187	2	187	8	187	

0004						
	AKIステージ	の時間前	AK1ステージ	2.4時間前	AKIXF-	7.4.8 時間規
	コホート;	コホート2	コホート: :	9 ホート2:	= # - 1· 1	> # - F 2
中央道	25.397	23.681	25.397	27.501	25.397	26.736
平均值	23.056	23.425	23.056	27.304	23.056	22.671
网络福祉	11.321	10.689	11.321	9.425	11.321	10.874
p (x -1600)		0.881	1	0.051		0.896
A2 (6)	0.656	0.813	0.656	0.594	0.656	0.806
旅游	57.487	41.274	57.487	42,952	57.487	34.512
n (24.84)	208	23	208	30	208	16

Crateuo	AKIステージ前の時間	AUC	SE	non-F1	n=ホート2	Р	
	0 時間	0.52	0.064	242	2.3		0.704
	2.4時間	0.61	0.053	242	35		0.034
	4 8 37 10	0.55	0.072	242	18		0.491
s C r O A							
	A K 1 ステージ前の時間	AUC	SE	p=ホート1	p===+2	Р	
	ORX 開 .	0.88	0.159	314	2		0.018
	2.4 10/18	0.68	0.106	314	8		0.096

ARIステージ前の時間	AUC	SE	n=#-1-1	U⊃#- F5	р
O REIAI	0.49	0.063	208	23	0.913
2.4.欧鼬	0.60	0.058	208	30	0.081
4 .8.8913L	0.50	0.075	208	16	0.989

C:またはじの								
	AKIステージ前 の時間	カットオン Ti	实理	转隔度	用分位数	OR		R Ø SCI
	0.1510	18.391854	74%	34%	1			
		12.697595	83%	26%	2	2.1	1.0	4.8
		10.035971	91%	22%	3	1.3	0.5	3.3
		28.807531	30%	70%	4	1.5	0.6	3.7
		31.316489	22%	80%				
		34.926199	17%	90%				

【図2-4】

2 4 88 [18	24.257362	71%	48%	1	1	1 F	
	22.1722.37	80%	41%	2	2.4	1.1	5.3
	4.4785714	91%	9%	3	2.8	1.3	5.8
	28.807531	40%	70%	-4	3.4	1.6	6.9
	31.316489	34%	80%		1.		
	34.926199	20%	90%				
4 8 0500	21.93118	72%	40%	. 1			
	8.3125	83%	18%	2	0.6	0.2	1.8
	4.0313953	94%	8%	3	0.8	0.3	2.0
	28.807531	39%	70%	4	1.2	0.6	2.7
	31.316489	33%	80%		T		
	34.926199	17%	90%				

	34.926199	17%	90%				
AKIステージ前	カットオフ		1			0	R 20
の時間	67	5名楼:	45 10 /60	四分位章	OR	9.5	%C1
0 時間	33.031915	100%	84%	1			
1	33.031915	100%	84%	2	na	na	D3
1	33.031915	100%	84%	3	па	na	na
1	28.866837	100%	70%	-4	na	na	na
	31.517286	100%	80%			1	
	34.98155	50%	90%				
2.4 時間	27.343096	75%	61%	1			
	4.4785714	88%	9%	2	0.0	0.0	กล
	3.2642053	100%	7%	3	0.5	0.0	9.8
	28.866837	63%	70%	4	2.6	0.6	10.6
	31.517286	63%	80%	1			
	34.98155	50%	90%			1	
4.8 (548	34.926199	71%	90%	1			
	32.669654	86%	83%	2	0.0	0.0	na
	4.0313953	100%	8%	3	0.0	0.0	Dit.
	28.866837	86%	70%	4	6.3	0.6	65.5
	31.517286	86%	80%				
	34.98155	57%	90%				

AKIステージ前 の時間	カットオフ fit	感度	特果度	当分佐款	OR		RO %CI
0 時間	18.391854	74%	31%	1		1	
	12.697595	83%	23%	2	1.0	0.4	2.4
	10.035971	91%	19%	3	1.7	0.8	3.5
	29.267352	26%	71%	4	1.0	0.4	2.4
	31.440461	17%	80%				
	35.514139	17%	90%				
2 4 13 1111	24.526248	70%	46%	1 .			
	22.413572	80%	37%	2	5.7	1.6	19.9
	19.023876	93%	32%	3	4.5	1.2	16.4
	29.267352	37%	71%	4	5.7	1.6	19.9
	31.440461	33%	80%				
	35.514139	20%	90%				
4 8 時間	21.93118	75%	36%	1			
	9.5016611	81%	18%	2	0.7	0.2	2.5
	4.0642857	94%	7%	3	1.3	D.5	3.3
	29.267352	31%	71%	4	1.0	0.3	2.9
	31.440461	25%	80%				
	35.514139	0%	90%	1			

【図3-1】

リゾチームC

*CrākHUO

	'A K L ステー	ジロ時間値	AKIXテージ	ラスル時間前	AKIA?-	ジェ8時間前
	= 3t - } I	コポート2	= # = 1-1	⇒ # = † 2	28-1-1	コポート2
中央旗	25.257	29.614	25.257	29.614	25.257	29.614
軍均值	22.261	27.507	22,261	27.507	22.261	27.507
標準偏差	11.216	9.713	11.216	9.713	11.216	9.713
p (t-lfsi)		0.056		0.056		0.056
hic his	0.998	0.594	0.998	0.594	0.998	0.594
A4.65	43.339	40.683	43.339	40.683	43,339	40.683
n (388)	52	23	52	23	52	23
n (@-85)	52	23	52	23	52	23

	AKIステー	ジ 0 時間前	人に1ステージ	12 4時間前	AK Lステー	ジルの時間前
	= # - F 1	コホート2	コホートト	2 A - 2 2	⇒ n = 1-1	コポート2
中央領	26.381	31.613	26,381	31.613	26.381	31.613
平均底	22.583	31.390	22.583	31.390	22.583	31.390
情用協強	14.327	3.191	14.327	3.191	14.327	3.191
o (t−Ksib		0.243		0.243	i	0.243
疑慨	0.998	27.427	0.998	27.427	0.998	27.427
He II	43.339	34.909	43.339	34.909	43.339	34.909
n (344)	19	4	19	4	19	4
n (生者)	19	4	19	4	19	4

	AKIZテー	ジロ時間前	AKIXテー!	224時間前	AKIAテー	ジ48時間前
	コホート1	コホート2	コホートト	コポート2	コホートし	コポート2
中央統	25.765	30.582	25.765	30.582	25.765	30.583
平均值	22.873	27.273	22,873	27.273	22.873	27.27
医非属斑	8.941	10.671	8.941	10.671	8.941	10.671
p(t一族的		0.103		0.103		0.10
最終	2.658	0.594	2.658	0.594	2.658	0.59
lik Tsi	37.749	40.372	37.749	40.372	37.749	40.37
n (深料)	43	18	43	18	43	15
n (思愛)	43	18	43	18	43	18

	A K I ステ、 ジ前の時間	AUC	SE	Baske F1	n = s - 1 - 2	Р	
	O IN MI	0.65	0.072	52	23		0.041
	2 4 85 111	0.65	0.072	52	23		0.041
	1 8 IX IX	0.65	0.072	52	2.3		0.041
s C r OA							
	AKIAFE	ALIC	SE	$m \circ a d = b \cdot 1$	9-4-1-2	-	

ジ的の時間	AUC	3E	135-F1	n====================================	P
0.4769	0.68	0.160	19	- 4	0.250
2.4 時間	0.68	0.160	19	4	0.250
4.8 (410)	0.68	0.160	19	- 4	0.250

A K I ステージ前の時間	AUC	SE	8=#- 1-1	B = # + + 2	p
0.0210	0.67	0.080	43	18	0.038
2.4 0 (3	0.67	0.080	43	18	0.038
4 8 15 131	0.67	0.080	43	18	0.038

s	С	r	2	t	12	U	0	

A K I ステージ前の貯期	カットオフ - 直	經歷	15 JK #E	网络拉拉	OR		Rø SCI
0 1/5 (8)	22,413572	74%	38%	E			
l	20.313808	83%	38%	2	3.7	0.8	17.9
1	18.391854	91%	37%	3	3.7	0.8	17.9
I	28.967697	52%	71%	-4	7.2	1.6	32.8
F	31.107011	39%	81%				
	34.98155	17%	90%				

【図3-2】

2 4 15 18	22.413572	74%	38%	1		1	l 1
	20.313808	83%	38%	2	3.7	0.8	17.9
	18.391854	91%	37%	3	3.7	0.8	17.9
	28.967697	52%	71%	4	7.2	1.6	32.8
	31.107011	39%	81%				
	34.98155	17%	90%				
4 8 85 82	22.413572	74%	38%	1			
	20.313808	83%	38%	2	3.7	0.8	17.9
	18.391854	91%	37%	3	3.7	0.8	17.9
	28.967697	52%	71%	4	7.2	1.6	32.8
	31.107011	39%	81%				
	34.98155	17%	90%				

AK(スチージ前の時間	カットオフ 試	温度	\$1 W.W	限分位故	OR		Res %CI
0 均與	21.299157	72%	35%				
	18.391854	89%	30%	2	2.4	0.4	14.3
	6.302521	94%	9%	3	1.6	0.2	11.
	28.763298	61%	72%	4	8.4	1.6	42.
	29.612546	56%	81%				\vdash
	31.107011	50%	91%				
2 4 07 (3)	21.299157	72%	35%	1			Г
	18.391854	89%	30%	2	2.4	0.4	14.
	6.302521	94%	9%	3	1.6	0.2	II.
	28.763298	61%	72%	4	8.4	1.6	42.
	29.612546	56%	81%				П
	31.107011	50%	91%				
4.8時間	21.299157	72%	35%	1			
	18.391854	89%	30%	2	2.4	0.4	14.
	6.302521	94%	9%	3	1.6	0.2	11.
	28.763298	61%	72%	4	8.4	1.6	42.
	29.612546	56%	81%				
	31.107011	50%	91%				

【図4-1】

フェリチン s C・またはUの_

	AKTスチー	ジ 0 時間前	AKIAF-S	/2回時間繭	AK1ステー	ジェ8時間前
	22 - 5 L	コポート2	⇒#-31	コホート2	= #: - 1	コポート 2
中央値	49,300	213.000	49.300	171.500	49.300	161.000
平均值	140.417	316.412	140.417	292.172	140.417	208.546
医卵晶素	239.822	308.409	239.822	314,501	239.822	168.133
p (t-1990)	ł.	0.008		0.026		0.383
最低	0.816	27.200	0.816	4.050	0.816	2.860
14:35	997.000	997.000	997.000	997.000	997.000	441.000
n (24%)	103	17	103	16	103	10
n (建省)	103	[7	103	16	103	10

	AKIATE		A K T ステージ2 1 時間前		AKIステージ 4 8時間	
	コポート1	コホート2	2 :k = 1 1	コポート2	≈#-1-1	コポート 2
中央値	66.300	189.500	66.300	95,400	66.300	102.00
平均載	167.793	215.713	167.793	185.006	167.793	198.13:
間塞偏差	260.408	167.984	260.408	183.157	260.408	189.23
p (t-/辨)		0.607		0.854		0.79
最低	0.816	27.200	0.816	4.050	0.816	2.866
R235	1174.000	441.000	1174.000	441.000	1174.000	441.00
n (A(F))	169	8	169	8	169	
n (也者)	169	8	169	8	169	

	AKI ステー	ジロ時間前	AK (ステー:	22 小時間前	AKIZテー	ジ48時間(
	コポート1	コホート2	= # = 3-1	= nk − - 2	コホートし	コホート 2
型头值	56.100	213.000	56.100	269.500	56.100	213.00
年均益	145.667	372.555	145.667	363.950	145.667	219.94
閉準偏差	242.314	355.233	242.314	357.596	242.314	155.89
p (t-核的		0.007		0.012		0.42
最低	0.816	78.000	0.816	25.700	0.816	24.60
最高	997.000	997.000	997.000	997,000	997,000	433.00
g (2081)	85	11 .	85	10	85	
n ((0.16)	8.5	11	85	10	85	

	A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	n=+- h t	n=ホート2	р
	0 時間	0.77	0.070	103	17	0.000
	2.4.時間	0.70	0.077	103	16	0.009
	4.8 (#18)	0.68	0.097	103	10	0.062
S C T O A	•					
	A K I ステージ前の時間	AUC	SE	カコホートし	a⊐#i⊷ l-2	р
	0 時間	0.66	0.107	169	8	0.130
	2 4 時間	0.57	0.108	169	. 8	0.510
	4. 8.時間.	0.60	0.136	169	5	0.462
U004						
	48134-	OTTO	CT	and the	mate 1.0	

A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	6 28−}1	m ⊐# 1-2	Р
0 時間	0.81	0.082	85	11	0.000
2 /LDY.Mi	0.77	0.090	85	10	0.003
4.8 (56)	0.72	0.112	85	7	0.046

a C r & filting

AKIステージ前の時間	カットオフ 彼	sk 度	特果度	四分位数	OR	0 R Ø 9 5 % C I	
O NATIO	123	71%	75%	1			
1	82.9	82%	68%	2	па	na	na
	27.2	94%	31%	3	na	aa	па
1	108	71%	71%	-4	na	na	na
+	155	53%	81%				
	376	29%	90%				

【図4-2】

2 4 05 46	77.2	7.5%	64%	1 1 1	1	1	í
	58.1	81%	55%	2	0.5	0.0	10.
	16.9	94%	25%	3	2.7	0.6	12.4
	108	56%	71%	- 4	4.9	1.2	19.6
	155	50%	81%				
	376	31%	90%	1			
4 8 ft/mi	91	70%	70%	1		i –	
	77.2	80%	64%	3	1.0	0.0	58.;
	23.6	90%	28%	3	3.2	0.2	51.4
	108	60%	71%	4	5.6	0.5	69.0
	155	50%	81%	1			
	376	20%	90%				
1034							•
	カットオフ					0	RØ
A.K.」ステージ前の時間	[/C	147.88	特果性	四分位数	OR	9.5	% C I
O 科制	86.6	75%	59%	1		L	
	27.2	88%	27%	2	na	na	ΩŔ
	26.8	100%	27%	3	na	na	na
	123	63%	71%	-4	na	ΠA	DIL
	228	38%	80%				
	510	0%	91%				
2 4 時間	59.7	75%	49%	1			
	16.9	88%	20%	2	0.5	0.0	10
	3.98	100%	4%	. 3	1.0	0.1	7.8
	123	38%	71%	4	1.5	0.3	8.4
	228	38%	80%	1.			
	510	0%	91%			I .	
4.8時間	86.6	80%	59%	1		L	
	86.6	80%	59%	2	0.0	0.0	na
	2.68	100%	2%	3	2.0	0.1	43.0
	123	40%	71%	4	2.0	0.1	41.3
	228	40%	80%	I			
	510	0%	91%		ľ		

【図4-3】

リゾチームC

	AKIステー:	ジの時間前	AKIAゲー	234時間前	AK [ステージ 4 8 時間前		
	コホートし	コホート2	コポート1	コホート 2	± dr − 1/1	コホート2	
中央新	23.177	33.974	23.177	32.281	23.177	29.34	
平均值	22.194	31.439	22.194	30.708	22.194	27.03	
排準循環	11.732	10.603	11.732	10.547	11.732	14.18	
p (c~491)		0.011		810.0		0.27	
级级	3.057	4.562	3.057	4.562	3.057	4.56	
最高	57.487	43.342	57.487	43.342	57,487	43.34	
n							
(200)	98	12	98	12	98		
n (包含)	98	12	98	12	98		

		AKIXゲー	of Bullian Account				
				AKIスチージ		AKIAF-	ジ48時間前
		21 12 1- F	2 年一下 2	コホートし	コポート 2	ラボード ロ	コホート2
4	快笛	25.931	38.732	25.931	38.168	25.931	41.530
3	2月前	24.240	33.707	24.240	32.244	24.240	32.741
18	25 Hr 32	11.058	14.649	11.058	14.787	11.058	18.807
P	(:一緒)		0.043		0.087		0.138
蜡	28.5	0.806	4.562	0.806	4.562	0.806	4.562
R	2 1/4	57.487	43.342	57.487	43.342	57.487	43.342
n							
1.7	(大昌)	158	6	158	6	158	4
n	(色質)	158	- 6	158	6	158	4

	AKIZテー	20時間前	AKIRFE	/24時間前	AKIAFH	ジ48時間値
	コホート1	= # − 1· 2	コポートト	コホート2	コホートし	コホート2
中央线	23.190	32.281	23.190	32,281	23.190	29.347
平均值	22.573	32.261	22,573	32.261	22.573	28.059
精神研究	12.299	6.880	12.299	6.880	12.299	11.241
p (t—1935)	l	0.031		0.031		0.292
被欧	3.497	24.670	3.497	24.670	3.497	9.514
N2 735	57.487	41.799	57.487	41.799	57.487	41.799
n	l					
(2014)	84	8	84	8	84	6
n (出版)	84	8	84	8	84	6

	AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	Dink−ki	n≥#-1-2	P
	D Jé El	0.75	0.084	98	12	0.003
	2.4 時間	0.73	0.086	98	12	0.007
	4 8 89 13	0.63	0.110	98		0.240
8 C c O A						
	A K I ステー ジ前の時間	AUC	SE	n = 18 ← 1-1	n = ホート2	Р
		AUC 0.79	SE 0.112	n=ホート1 158	n==+-1-2	P 0.010
	ジ前の時間					
	ジ前の時間 の時間	0.79	0.112	158	6	0.010

A K I ステー ジ前の時間		SE	Bán-⊩ı	11日本・ト2	P
の時間	0.76	0.102	84	8	0.011
2 4 時間	0.76	0.102	84	8	0.011
4.8 PARI	0.65	0.126	84	- 6	0.224

s C t	£ERUO.							
	AKエステージ前の時間	カットオフ 西	展度	87.88.18	用分位妆	OR		RØ %CI
	O EYIN	25.461255	75%	61%	1			
		25.041841	83%	58%	2	0.0	0.0	na
		24.630996	92%	55%	. 3	3.3	0.2	51.9
		28.062731	67%	70%	4	10.4	1.0	1122

【図4-4】

	31.195373	67%	81%	1 :	1	I	ı
	39.188192	25%	91%			† 	
2 4 65 00	25.461255	75%	61%	1			
	25.041841	83%	58%	2	0.0	0.0	na
	24.630996	92%	55%	3	4.5	0.3	61.5
	28.062731	58%	70%	- 4	8.7	0.8	96.4
	31,195373	58%	81%			0.0	
	39.188192	25%	91%				
a 8 89 kg	23.279494	75%	52%	1 1		-	
	9.5016611	88%	19%	2	0.0	0,0	na
	4.0642857	100%	4%	3	1.0	0.1	8.4
	28.062731	50%	70%	- 4	2.1	0.4	10.7
	31.195373	50%	81%	1			
	39.188192	25%	91%			\vdash	
T 40 34			•				
	カットオフ					0	R Ø
AKIステージ前の時間	帧	挑演	49.果成	图分位政	OR		&C I
O HYRI	34.98155	83%	89%			†	
	34.98155	83%	89%	2	0.0	0.0	na
	4.0642857	400%	4%	3	0.0	0.0	na
	30.096031	83%	70%	4	5.6	0.5	64.7
	32.737789	83%	80%				
	36.478149	50%	91%	1			
2 4 10 15	27.207447	83%	54%	1			
	27.207447	83%	54%	2	0.0	0.0	ga
	4.0642857	100%	4%	3	1.0	0.0	55.€
	30.096031	67%	70%	4	4.3	0.3	55.5
	32,737789	67%	80%				
	36.478149	50%	91%	1			
-4 8 ISBN	41.050532	75%	96%	I			
	4.0642857	100%	4%	2	0.0	0.0	na
	4.0642857	100%	4%	3	0.0	0.0	68
	30.096031	75%	70%	4	3.1	0.2	46.5
	32.737789	75%	80%	T			
	36.478149	75%	91%				
のみ							
	カットオフ					01	(D)
A K 1 ステージ前の時間	31	线度	特無應	担分位款	OR	9.59	6C [
0 時間	25.461255	75%	60%	1			
	25.041841	88%	58%	2	na	na	na
	24.630996	100%	56%	3	na	na	Dâ
	28.807531	63%	70%	4	na	na	na
	31.987448	50%	81%				
	39.354244	25%	90%				
2 4 時間	25,461255	75%	60%	1			
	25.041841	88%	58%	2	na	na	28
	24.630996	100%	56%	3	na	na	na
	28.807531	63%	70%	4	na	na	na
	31.987448	50%	81%				
	39.354244	25%	90%				
4.8時間	23.279494	83%	52%	ī			
	23.279494	83%	52%	2	0.0	0.0	na
	9.5016611	100%	19%	3	2.1	0.1	48.1
	28.807531	50%	70%	4	3.2	0.2	52.0
	31.987448	50%	81%				
	39 354244	17%	0096	1			-

【図5-1】

フェリチ	ン						
s C r ±t	:ituo						
	AKIステー コホートI	ジの時間前 ヨホートリ	AKIXテー コポートI	- ジ2 4 時間値 コホート2	AKIステ コホートI	- ジ 4 8 時 コホー	
中央流	323,000	415,000	323,000	428.000	323.000		.000
平均衡	514.265	777.091	514.265		514.265		.488
標準解遊	608.844	1044.843	608.844		608.84		
p (t-198)		0.012	1	0.001			.106
AC DE	27.300	9.790	27.300		27,300		.001
£2.65	3989.000	4694.000 56	3989.000		3989.000		
n (共称) n (思考)	111	56	111		253		26 26
s C r OA		30		- 01	11.		20
	AKI ステー	ジロ時間前	AKIX?-	ジ24時間前	AKIXY	-ジ48時	et in
	2000 - F-1	コホート2	コホートし	コポート2	コホートI	2 #	F 2
中央値	332.000	578.000	332.000		332.000		.000
平均强	613.482	835.543	613.482		613.483		.336
學術協產	830.231	925.554	830.231		830.23		.953
p (t 十种)	27,300	0.214 9.790	27,300	0.069			.670
最低	4694.000	3989.000	4694.000		27.300 4694.000		100
n (at (4)	4694.000	23	4094.000		4094.000		14
n ((1)(香)	179	23	179		179		14
UODA				247			1.7
	AKIAテー			ジ24時間流	AK ステ・	- 24813	開補
-	= # - F (コポート2	コホート:	コホート2	22 At } [2 A -	
空头折	350.000	407.000	350.000		350.000		
小均値 標準解差	513.157	772.794	513.157		513.15		.204
p (1-160)	539,675	1062.965	539.675	1047.881	539.67		
最低	27,300	45.800	27,300		27.300		700
R IS	3989 000	4694.000	3989,000		3989.000		
n (\$/\$4)	213	51	213		213		33
a (主者)	89	51	89	53	89		23
ratiuo							
	AKIステー ジ前の時間	AUC	SE	a=#:- ⊦ 1	n=#- : 2	Ρ	_1
	0.1610	0.58	0.043	255	50	0	.057
	2.4 (510)	0.59	0.042		- 6		036
	4 8 n# 🖾	0.55	0.061	255	26	5 0	406
s C r O A				,			
	A K I メチー ジ前の時間	AUC	SE	### F1	aコホート2	P	- 1
	の時間	0.59	0.064		. 23		174
	2.4時間 4.8時間	0.60	0.060	457	26		.093
UODB	a × 1940	0.39	0.081	457	10	F] U	294
0000	A K 1 ステージ派の時間	AUC	SE	n=8= 1	n=#- - 2	Р	
	0 時間	0.57	0.046	213	51	0	155
	2 4 10 121	0.53	0.045		52		491
	4 8 (\$17)	0.52	0.064	213	23	1 0	775
Cィまたはひ	0						
	ステージ前の時	Щ	カットオブ iú	6KJB;	机果胺	四分征数	OR
の特は			261	71%	42%	1_	
			159	80%	20%	2	0.6
			111	91%	12%	3	1.1
			472	45%	70%	4	i.8
ı		Г	608	34%	80%		

<u>-</u>							
72 4 1848	244	70%	38%	1	I	1 1	1
	189	80%	27%	2	1.1	0.8	1.6
	96.8	90%	11%	3	1.0	0.7	1.5
	472	43%	70%	4	2.4	1.8	3.3
	608	39%	80%				
	1150	20%	90%	Ι			
4.818181	205	73%	29%				-
	182	85%	26%	2	1.8	0.8	4.2
	117	92%	13%	3	1.5	0.6	3.7
	472	35%	70%	4	2.4	1.1	5.2
	608	35%	80%				
	1150	8%	90%				
Cros	h 1 ha				_	,	
A X L ステージ前の紹問	カットオフ 値	經濟	和 知 您	阿公拉敦	OR	9 5 7	8 of 1
0 時間	205	74%	28%			-	
	150	83%	18%	2	0.5	0.2	1.3
	105	91%	10%	3	0.5	0.2	1.3
	517	57%	70%	4	1.9	1.1	3.3
	771	35%	80%				2.0
	1300	22%	90%	1			
2.4時間	254	73%	38%	1			
	171	81%	22%	2	0.6	0.3	1.5
	107	92%	10%	3	0.5	0.2	1.3
	517	50%	70%	4	2.3	1.4	3.8
	771	38%	80%				
	1300	23%	90%		_		
1.8時間	293	71%	44%	1			_
	224	86%	30%	2	2.0	0.4	9.1
	49.3	93%	2%	3	1.0	0.1	7.3
	517	57%	70%	4	3.1	0.8	11.8
	771	36%	80%	 		0.0	11.0
	1300	14%	90%	1	_		_
ina,							
AKIステージ前の時間	カットオフ 質	39.86	特界度	图分位故	OR	O R 9 5 %	
0.0583	276	71%	40%	1	- OIC	700	
	223	80%	28%	2	1.1	0.7	1.7
	117	90%	12%	3	1.4	0.9	2.1
	503	41%	71%	4	1.9	1.3	2.9
	732	27%	80%			1	2.9
	1140	18%	90%			\vdash	
2 4 17 81	217	72%	27%	1 1			
	148	81%	18%	2	0.8	0.6	1.2
	94.7	91%	11%	3	0.7	0.4	1.0
	503	36%	71%	4	1.3	0.9	1.8
	732	30%	80%	<u>† </u>	1.0		1.0
	1140	17%	90%	1		-	
1 8 時間	204	74%	24%	1		-	
	181	83%	23%	2	0.5	0.2	1.3
	160	91%	19%	3	0.7	0.3	1.5
	503	30%	71%	4	1.0	0.5	1.9
	732	30%	80%				1.9
	1140	9%	90%	 	_		

【図5-3】

リゾチームC

s C r	またはUO				***			
		AK: 37-3		AKIXF-S		A K 1 スケージ 4 8 時間前		
-		コホートト	コホート2	50 1-1-1	a & 1-2	コホート)	コホート2	
	中央領	610.231	697.406	610.231	536.254	610.231	nz.	
	平均前	696.712	852,317	696,712	591.920	696.712	па	
	標準新遊	295.433	390.758	295.433	229.336	295.433	na	
	n (1-1949		0.236		0.233		na	
	D 10:	159.835	443.750	159.835	257.551	159.835	na	
	ALSA	1271.182	1524.784	1271.182	1036.599	1271.182	na	
	n (38%)	26	8	26	16	26	-0	
	n (2:8)	25	8	25	16	25	. 0	

	AK:ステー:	2.0時間前	AKIステージ	2.4 時間前	AKI ステージ	4.85回有
	コホートト	コホート2	コポート 1	コホート2	コホート1	コホート2
中央質	627.666	1133.285	627.666	510.417	627.666	159.835
学均值	698,468	1133,285	698.468	618.042	698.468	811.527
標準確定	286.954	553,663	286.954	339.614	286.954	na
n (t-1961)		0.047		0.477		na
162 BE	159.835	741.787	159.835	347.917	159.835	811.527
6.6	1277.522	1524.784	1277.522	1394.813	1277.522	811.527
n (444)	48	2	48	8	48	1
n (患者)	46	2	46	8	46	- 1

	ARIXF	ジロ時期前	AKI ステージ	22 4 時間前	AK13チー:	ジ48時間前
	コホートト	コポット3	コポートし	コポート2	= # ← i+ t	コポート2
中央値	614.986	653.026	614.986	662.536	614.986	159.835
平均額	684.754	868.108	684.754	668.048	684.754	802.017
经本权应	282.391	419.301	282.391	236.187	282.391	na
n (t. 1999)		0.176		0.859		na
最低	159.835	443.750	159.835	257.551	159.835	802.017
Bi. 66	1271.182	1524.784	1271.182	1036.599	1271.182	802.017
n (24%)	27	7	27	12	27	I.
n (D47)	25	7	25	12	25	1

Cr#th10	A K 1 ステージ前の時間	AUC	SE	0 ⇒ # 1 1	B≃4: F 2	P
	OWN	0.60	0.119	26	8	0.398
	2.4時間	0.39	0.089	26	16	0.222
	4 8 RV IIII	nd	ad	26	0	nd
s Croz						
	A K 1 ステー	AUC	SE	n:ab-1-1	aコホート2	р

	ジ前の時間	ACC	3E	n:sg:- -1	B > T - F 2	Р
	O E計問	0.82	0.184	48	2	0.080
	2.4時際	0.36	0.099	48	8	0.158
	48២២	0.71	0.297	48	1	0.483
UOOA						
	A K 1 2 2 -	ALC	SE	British 1.1	nn+-1-2	

ジ前の時間	AUC	SE	n = + − } 1	n = ± − 1-2	р
0 ISBI	0.61	0.126	27	7	0.388
2 斗時間	0.51	0.102	27	12	0.939
4.8 (\$10)	0.70	0.301	27	1	0.499

AKIステージ前 の時間	カットオブ ヴ	55.00	27,38,44	四分化放	OR		Rの %CI
O IVEI	570.60519	75%	42%	1			
	493.75	88%	23%	2	0.4	0.0	12.6
	439.58333	100%	19%	3	1.0	0.1	13.
	336.88761	38%	73%	4	1.5	0.2	14.1
	893.94813	38%	31%				
	1210.951	25%	92%				

【図5-4】

2 4 17 10	389.58333	75%	12%	1	1	1	1
	385.41667	81%	12%	2	1.8	0.3	9.5
	310.41667	94%	8%	3	1.0	0.2	6.
	836.88761	19%	73%	4	4.0	0.7	22.
	893.94813	19%	81%				
	1210.951	0%	92%		——	1	
4.8 13 13 1	na	na	na	ī	1		
	na	na	na	2	na	na	n
	na	oa	na	3	na	Ra	n
	na	na	na	4	na	Rt	n
	na	na	na				
	D-B.	na	ла				

		na	na	ла				
s C 1 034								
	AKIステージ前 の時間	カットオウ 油	:810	特別權	即分在放	OR		R Ø
	0.19間	716.42651	100%	65%	100000	OK		<u> </u>
	W-1.10	716.42651	100%	65%	2	na	na	na
		716.42651	100%	65%	3	na	na	na
		802,01729	50%	71%	4	na	na	na
	1	935.1585	50%	81%				
	i	1210.951	50%	92%	1			
	2 4 均間	389.58333	75%	13%	1		$\overline{}$	
		381.25	88%	13%	2	1.0	0.0	68.1
		310.41667	100%	6%	3	3.5	0.2	67.2
		802.01729	13%	71%	4	3.5	0.2	67.2
		935.1585	13%	81%				
		1210.951	13%	92%				
	4 8 18 101	803.01729	100%	71%	1			
		802.01729	100%	71%	2	па	па	na
		802.01729	100%	71%	3	na	na	na
		802.01729	100%	71%	. 4	ga	na	pa.
		935.1585	0%	81%				
		1210.951	0%	92%			l	1

AKIステージ前 の時間	カットオフ 能	68.70	钟亦度	四分位数:	OR		R ID IV
口時間	570.60519	71%	41%	1			Τ
	514.58333	86%	30%	2	2.0	1.0	66.
	439.58333	100%	22%	. 3	1.0	0.0	88
	767.14697	43%	70%	- 4	3.5	0.1	87.
	893.94813	43%	81%				
	1210.951	29%	93%				
3.1 (88)	535.41667	75%	37%	I			
	385.41667	83%	11%	2	0.5	0.1	4.5
	381.25	92%	11%	3	1.3	0.2	8.0
	767.14697	33%	70%	4	0.9	0.1	5.8
	893.94813	25%	81%				
	1210.951	0%	93%				
4.8 15 10	767.14697	100%	70%	1			
	767.14697	100%	70%	2	na.	na	na
	767.14697	100%	70%	3	na	na	n.
	767.14697	100%	70%	4	na	ва	na
	893.94813	0%	81%				
	1210.951	0%	93%	1 1		1	

【図6-1】

フェリチン

	AK(ステージの時間前		AKIA9-	>24時間前	-AKIステージ48時間		
	コホート1	コホート 2	□ # = - - -	コホート2	のボート($\pi \oplus - + 2$	
中央値	314.000	417.500	314.000	417.500	314.000	445.000	
年的(在	562.233	823.718	562.233	799.942	562.233	1109.611	
標準解差	744,471	1075.871	744.471	1036.699	744,471	1362.510	
p (1-668)		0.081		0.076		0.004	
拉施	9.790	73.100	9.790	49.900	9.790	153.000	
麻药	4694.000	4694.000	4694.000	469+.000	4694.000	4694.000	
n (XH)	1 434	28	434	36	434	18	
n (25-19)	173	28	173	36	173	18	

	A K I ステいる		AKINTH	ジ24時間前	AK1ステー	ジュ8時間前
	コポート1	コポート 3	> ± - ≥ 1	⇒ ホ − + 2	⇒ #r = ½ 1	2 4 - 4 c
中央省	339.000	974.500	339,000	469.500	339.000	372,000
平均值	602.726	1332.667	602.726	1059.600	602.726	750.000
情能偏差	809.221	1406.402	809.221	1224.188	809.221	979.360
p (t-180)		0.030		180.0		0.633
A2 05	9.790	251.000	9.790	175.000	9.790	142,000
Fe 116	-1694.000	3989.000	4694,000	3989.000	4694.000	2920,000
n GOH	542	6	542	10	542	7
n (追答)	208	6	208	10	208	7

UODA						
	AK12テー		AKIZZES	ジ24時間商	AKIAデー	ジェ8時間前
	コポート1	コポート 2	= # - '- 1	コホート2	コオートし	コポート2
中央値	325.500	417.000	325.500	336.000	325.500	445.000
平均版	567.186	793.967	567.186	751.247	567.186	1085.500
隐物問題	737.311	1080_573	737.311	1057.808	737.311	1359,758
p (t-1600		0.139		0.195		0.009
最終	27.300	73.100	27.300	49.900	27.300	153.000
£2.75	4694.000	4694.000	4694.000	4694.000	4694.000	4694.000
11 (計算)	356	27	356	32	356	16
n (10, 26)	1 179	27	170	7.7	120	1.6

AK (ステー ジ前の時間	AUC	SE	n=#− F1	nコホート2	P
0 時間	0.63	0.058	434	28	0.025
2 4 時間	0.59	0.052	434	36	0.083
181218	0.66	0.071	434	18	0.023

	AKIステージ前の時間	AUC	SE	n=x+1	g=35- 1-2	р
	6.40.0	0.73	0.118	542	6	0.052
	2 4 時間	0.65	0.095	542	10	0.120
	4.8 RMI	0.57	0.113	542	7	0.544
U004						
	AK [ステー	AUC	SE	nerster bit	カコホート2	В

A K [ステージ件の時間	AUC	SE	1	5=ホート2	P
Q LEIGH.	0.61	0.059	356	27	0.064
3 年時間	0.55	0.055	356	32	0.328
4.835間	0.65	0.076	356	16	0.052

CIACROO							
AK Lステージ的の時間	カットオフ	58 107	如海拔	四分位数	OR		R Ø % ⊆ [
0 13 151	305	71%	48%	1		1	
	261	82%	43%	2	4.2	1.2	14.8
	174	93%	27%	3	3.7	1.0	13.4
1	486	46%	70%	4	5.9	1.8	19.5
1	732	29%	80%	T			

【図6-2】

A K I ステージ前の時間 ・ D時間	jit .	15点 83%	47 KQ 192 50%	国分位数	OR		% C I
	カットオフ		T			0	RØ
104							
	1260	28%	90%			1	
	732	44%	80%	T			
	486	44%	70%	4	8.5	0.9	80.3
	184	94%	29%	3	4.1	0.3	49.3
	290	83%	47%	2	5.2	0.5	56.5
4.8.00.00	317	72%	50%	1		1	
	1260	19%	90%				
	732	31%	80%				
	486	42%	70%	- 4	2.3	1.3	4.2
	141	92%	20%	3	1.9	1.0	3.6
	201	81%	30%	2	2.3	1.3	4.2
2 4 95 (4)	261	72%	43%	1		1	

1	カットオフ		1			0	R 10
AKIステージ前の時間	M.	認度	行場理	推到於斯	OR	9.5	% C
0.1918]	332	83%	50%	1			
	332	83%	50%	2	na	na	na
	250	100%	37%	3	na	na	na
	530	50%	70%	- 4	na	na	na
	771	50%	80%			1	
	1260	50%	90%	1			
2.4時間	320	70%	47%	1			
	311	80%	47%	2	3.0	0.2	42.8
	240	90%	34%	3	2.0	0.1	39.2
1	530	40%	70%	4	4.1	0.3	48.8
i	771	30%	80%				
	1260	30%	90%			i	
4.8時間	293	71%	44%	1			
	260	86%	39%	2	2.0	0.1	39.2
	141	100%	18%	3	2.0	0.1	39.2
	530	29%	70%	4	2.0	0.1	38.9
l	771	29%	80%				
I	1260	14%	90%				

AKIステージ前の時間	カットオフ 鍵	68.9 <u>8</u>	\$5.7E 10.	四分位数	OR	95%	
0 時間	305	70%	47%	I			
	272	81%	43%	2	2.4	0.9	6.4
	174	93%	26%	3	2.0	0.7	5.7
	503	44%	71%	4	4.0	1.7	9.5
	777	19%	80%				
	1230	11%	90%				
4 時間	250	72%	39%	1			
	198	81%	28%	2	2.1	1.i	4.0
	141	91%	20%	3	1.7	0.8	3.3
	503	34%	71%	4	1.9	1.0	3.6
	777	22%	80%				
	1230	16%	90%				
4 8 NY III	311	75%	48%	E			
	290	81%	46%	2	5.2	0.5	57.4
	181	94%	27%	3	3.1	0.2	43.7
	503	44%	71%	- 4	7.5	0.8	73.5
	777	44%	80%				_
	1230	31%	90%				

【図6-3】

リゾチームC

たは $\frac{O}{D}$
コポート コポート2 コポート コポート2 コポート コポート 大佐 605.476 na 605.476 653.026 605.476 159.83
15 M 688.611 na 688.611 704.637 688.611 802.0
非異能 307.412 na 307.412 257.021 307.412
(1-16i) na 0.857
in 159.835 na 159.835 347.917 159.835 802.0
(i) 1524.784 na 1524.784 1277.522 1524.784 802.0
(A(3)) 45 0 45 15 45
(DB) 42 0 42 15 42
(アのみ A K J ステージ 0 時間前 A X J ステージ 2 4 時間前 A K J ステージ 4 8 時間
A K J ステージ O 時間前 A K I ステージ 2 4 時間前 A K I ステージ 4 8 時間 ロボート 1 ロボ
குழு 699.974 na 699.974 886.551 699.974
水扁洲 293.532 nu 293.532 441.424 293.532
(t-Hill) an 0.297
159.835 na 159.835 599.135 159.835
iii 1524.784 na 1524.784 1394.813 1524.784
(KKE) 59 0 59 3 59
((b)A) 55 0 55 3 55
10.34
AKIステージロ時間前 AKIステージ24時間前 AKIステージ48時間
夫官 614.986 na 614.986 653.026 614.986 733.86
25 MF 695.803 na 695.803 707.385 695.803 733.80
通信差 313.618 na 313.618 256.795 313.618 96.38
(x ((filt) na 0.899 0.80
42 159.835 na 159.835 347.917 159.835 665.70
Vi 1524.784 na 1524.784 [277.522 [524.784 802.0]
GRED 39 0 39 15 39
(店舗) 36 0 36 15 36
thuo.
A K A F = AUC
ジ前の時間
onym ad ad 45 0 ad
2 4 09 39 0.54 0.088 45 15 0.60
r 0.4
A K i ステー AUC SE ロコホート1 ロロホート2 p
ONEM ad ad 59 0 nd
2 4 MMI 0.66 0.177 59 3 0.37
4 8 時間 nd nd 59 0 nd
0.4
AKIAF AUC SE pat-1 aut-12 p
Villamilia Acc SE
0 Hell) nd nd 39 0 nd
4 8 85 MI D.62 0.219 39 2 0.57
4 8 8 8 8 8 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9 9
athuo .
またはUO カットオフ
全たはUO AK (ステージ家の時間
またはUO AK (ステージ家の約問 所 深度 料準度 四分度数 の時間 ga na sa 1
またはUO AKIエステージボの約期 第
またはUO AK (ステージ家の約問 所 深度 料準度 四分度数 の時間 ga na sa 1
またはUO AKIエキーシボの約期 第7 次度 む単点 程分化社 01分割 50 64 53 1 50 73 03 64 2

【図6-4】

2 4 115 [3]	570.60519	73%	47%	1	1	1	Ī
	535.41667	80%	40%	2	1.0	0.2	5.1
	381.25	93%	13%	3	2.7	0.7	10.4
	767.14697	33%	71%	4	1.0	0.2	5.1
	922.47839	13%	80%				
	1210.951	7%	91%				
4 8 RVIII	767.14697	100%	71%	1			
	767.14697	100%	71%	2	na	na	па
	767.14697	100%	71%	3	na	па	na
	767.14697	100%	71%	4	па	na	na
	922.47839	0%	80%			1	
	1210.951	0%	91%				r -

*****	1010./31	0.70	71 10				
į.							
AKIステージ前 の段間	ガットボン				Г		30
	貨	58.16	特製度	医分位数	OR	9 5 7	GC [
DI特問	Dá	na	na	<u> </u>			_
	na	na	na	2	nа	na	na
1	na	na	ηa	3	па	na	na
	па	na	na	4	na	na	ŋз
l l	na	ла	na	1			1
L	na	па	na				$\overline{}$
2 4 19 24	570.60519	73%	44%	1			1
1	535.41667	80%	38%	2	1.3	0.3	6.3
	381.25	93%	13%	3	2.1	0.5	9.3
	836.88761	20%	72%	4	0.9	0.2	4.5
	935.1585	13%	82%	1		—	
1	1242.6513	7%	92%			-	1
481218	659.36599	100%	54%	"I			
	659.36599	100%	54%	2	na	na	па
	659.36599	100%	54%	3	na	na	да
i	836.88761	0%	72%	4	па	na	na
	935.1585	0%	82%			1	
I	1242 6512	000	020	_		_	+

【図7-1】

リゾチームC

* C	r.ltttuo'						
		AK1ステージ		AK Lステージ		ΛK12ゲー	248時間前
		m #: 1- 1	コホート2	artis - Fil	31:- F 2	中部一片(⇒ 4: − 1- 2
- 1	中央統	741.787	659.366	741.787	659.366	741.787	659.366
	11/01/01	825.064	780.954	825.064	780.954	825.064	780.954
- 1	原準解析 p(t-160	431.623	268.470	431.623	268.470	431.623	268.470
- 1			0.813		0.813	i	0.813
	A2.05	377.083	547.917	377.083	547.917	377.083	547.917
	REAG	1524.784	1277.522	1524.784	1277,522	1524.784	1277.522
	n (改得) n (患者)	7 7	8	7 7	8	7 7	8
L	a C z O A			/	8	L7	8
		AKIZZ-S	S D AS ARTICLE S	AKIAT-S	2.4 (0.03.03	AK LAP-	Sur or interests
		25-F1	2 4 - F 2	コホートレ	= # - F 2	コホートト	= # − - 2
Г	中央質	862.248	741.787	862.248	741.787	862.248	741.787
	平均値	997.767	665,706	997,767	665,706	997.767	665,706
- 1	热性偏差	359.286	na	359.286	na	359.286	na
- 1	p (t-協出		na		na		na
- 1	拉班	741.787	665,706	741.787	665.706	741.787	665.706
	最高	1524.784	665.706	1524.784	665.706	1524,784	665.706
	g (3X(%)	4	1	4	1	- 4	1
L	n (患者)	4	1	4	1	4	1
	UOOA						
		AKIAFES		AKIスナージ	2.4時間前	AK1ステー:	248時間前
_		コホートし	コホート2	コポート1	= 4: — ⊁ 2	> # - 1 1	= # - 1 2
	中央道	522.917	632.421	522.917	632.421	522.917	632.421
- 1	平均值	822.237	796.651	822.237	796.651	822.237	796.651
	機 御 解 英 p (: 一般台	524.721	312.835	524.721	312.835	524.721	312.835
			0.922		0.922		0.922
	松核	377.083	547.917	377.083	547.917	377.083	547.917
	股份 n (20年)	1524.784	1277.522	1524.784	1277.522	1524.784	1277.522
- 1	n (##)	5	6	5 5	6	5	6
L			- 0		. 6	5	- 6
* C	: ೩೬/೩೮೦		11:0	SE			
		A K I ステー ジ前の時間	AUC	32	n=#	n==+- }2	р
		O III III	0.54	0.154	7	8	0.816
		2 4時間	0.54	0.154	7	- 8	0.816
		4 8 時間	0.54	0.154	7	8	0.816
	Croz.						
	- 1	A K I ステー	AUC	SE	D = dt k 1	カコホート2	р
		ジ前の時間					,
		0 時間	0.00	0.000	4	1	nd
		2 4 時間	0.00	0.000	+	1	nd
		- 2 名時間	0.00	0.000	4	I	nd
	UOUA.						
		A K J ステージ前の時間	AUC	SE	1-4-1	n=#- ⊦ 2	P
	ĺ	0 1918	0.63	0.174	5	- 6	0.442
	- 1	2 日時間	0.63	0.174	5	6	0.442
		4.8 (4.6)	0.63	0.174		6	0.442
	,						01112

【図8-1】

フェリチ	ν						
s Crittuo							
3011200	AK1ステージ		AK 1 2 7 - 5			- 24 8 BF	
Contract of		□# - ∤ 2	コホートト	> 3 * − ∤ 5	コホート1	= n; − }	
中央領	377.000	1000.000	377.000	000.188	377.000		
平均值	688.095	1566.176	688.095	1518.353	688.095		
原作解源 p (x-160	794.022	1467.713	794,022	1499.851	794.022		
1.	37,500	0.000 175.000	37,500	0.001	37.500		.026
42.95 25.54	3989.000	4694.000	3989.000	4694.000	3989,000		
n GASO	3969.000	17	3989.000	4094.000	3989,000		10
11 (生)者)	l iii	17	111	17	111		10
x C = 10.34	1111				111	<u> </u>	10
x C + 10.4	AKIXTOS	0 時間前	AK137-	CONTRACTOR	1 4 5 1 7 5	ジュ8時日	NI da
	コホートレ	= # - 1- 2	□ # - - 1	28-12	コホートエ	3 th - 5	
中央値	416,000	781.000	416,000	781.000	416,000		
华均值	749.559	1442.250	749.559	1442.250	749.559		
经押益效	914.106	1401.667	914.106	1401.667	914.100		
p (t-laid	1	0.042	1	0.042	1 71-1.100		518
及原	37.500	175,000	37.500	175.000	37.500		
B.46.	4694.000	3989.000	4694.000	3989.000	4694,000		
n (3/(本)	179	8	179	8	179)	5
R (生物)	179	8	179	8	179)	5
U O O A							
	AKIZŦ=9		AKIステー	ジ24時間前	-AKI2F	-ジ48時	
		コホート2	コホートト	コホート2	238-1-1	= # − }	
中央値	444.000	000.188	444,000	532.000	444.000		
华均筑	681.930	1435.818	681.930	1361.909	681.930		
原原解差 n (1一般)	707.931	1530.011	707.931	1571.690	707.931		
12:16:		0.005		0.013			.065
	37.500 3989.000	175.000 4694.000	37.500 3989.000	142.000 4694.000	37.500		
最高 n (統附)	3989.000	4094.000	3989.000	4594.000	3989.000		7
n (202)	89	11	89	11	89		7
		.,	- 0,				
s C r ž tit U O	AKI35-	AUC	SE	n=dt-51	n=d-1-1-2	T p	
	が前の時間	7100	- L	11-11-11	4-0-12	1	
	0.15 (8)	0.73	0.073	111	15	7 0	.002
	2 4 時間	0.70	0.075	111	17		.008
	4.839.01	0.69	0.096	111	10		.043
s C r m 74	-						
	AKIステー ジ歯の時間	AUC	SE	nコホート!	ガコホート3	р	
	0.05480	0.68	0.107	179	8	0	.095
	2 4 05 30	0.68	0.107	179		0	095
	4.8 (5.0)	0.61	0.136	179		0	.433
UODA							
	ハK I ステージ前の時間	AUC	SE	9=#~-}1	R=#-1-2	р	
	0.1910	0.68	0.093	89	1	. 0	.058
	2 4 時間	0.62	0.095	89		0	194
	4 8 09 00	0.63	0.117	89	7	0	267
s C t # th th U C)						
A F T	ステージ前の時間		カットオブ			00 () H. Y.	
	- > - > IN 03.04 II	*	惟	经报	特里度	四分型取	OR
O PFEI		L	52D	71%	62%	1	
		ļ.	382	82%	52%	2	4.4
			309	94%	42%	3	3.2

【図8-2】

2.4 時間	382	71%	52%	1 1	I	1	l .
	320	82%	42%	3	4.4	0.3	58.6
	309	94%	42%	3	4.4	0,3	58.6
	608	53%	70%	-4	10.3	1.0	108.3
	1000	47%	80%			l	
	1650	35%	90%	1			
4 8 3930	451	70%	57%	I			
	382	80%	52%	2	Da	na	na
	309	90%	42%	3	ла	na	na
	608	50%	70%	4	ла	na	na
	1000	40%	80%	1			
	1650	30%	90%				-
r 40.7s							
	カットオフ		T	T		0	Rø
AKIステージ前の時間	IR III	111.74	\$4.5% rg;	四分位数	OR		% C I
0 時間	525	7.5%	60%	1			
	309	88%	40%	2	1.0	0.0	53.7
	174	100%	18%	3	2.0	0.1	41.3
	681	50%	70%	4	4.2	0.3	53.0
	1130	38%	82%				
	1840	38%	91%				
2 4 時間	525	75%	60%	1			
	309	88%	40%	2	1.0	0.0	53.7
	174	100%	18%	3	2.0	0.1	41.3
	681	50%	70%	4	4.2	0.3	53.0
	1130	38%	82%				
	1840	38%	91%				
4 8 12 [2]	463	80%	56%	I			
	463	80%	56%	2	0.0	0.0	na
	136	100%	12%	3	2.0	0.1	42.3
	681	40%	70%	4	2.0	0.1	42.3
	1130	20%	82%				
	1840	20%	91%				
0.8-							
	カットオツ	-				0.8	(D)
AKIステージ前の時間	78)	68 PB	49 % AE	因分位数	OR	9 5 %	
0 (6 (1)	418	73%	47%	1			
	382	82%	47%	2	3.3	0.2	53.0
	325	91%	38%	3	2.1	0.1	46.6
	730	55%	71%	4	6.0	0.5	75.4
	1130	36%	82%				
	1650	27%	91%				
2 4 時間	325	73%	38%	ī			
	320	82%	36%	2	4.6	0.3	63.1
	308	91%	36%	3	2.1	0.1	46.6
	730	45%	71%	4	4.6	0.3	63.1
	1130	36%	82%	1			
	1650	27%	91%	1			
4 8 時間	382	71%	47%	1			
	308	86%	36%	2	na	na.	na
	290	100%	33%	3	na	па	na

【図8-3】

リゾチームC

	AKIZデー		A K 1 ステー:	ジェイ 時間前	AK (ステー	シイ8時間前
	2011: }-1	コポート2	⇒ R + 1	a 非一 } 2	コポートし	コホート2
中央値	605.476	665,706	605.476	665.706	605.476	811.527
6:1019E	693,894	773.297	693.894	773.297	693.894	704,361
植地紅花	301.168	320.983	301.168	320.983	301.168	281.123
p (1-164)		0.548		0.548	l	0.955
A5 05	159.835	385.417	159.835	385.417	159.835	385.417
Re 156	1271.182	1394,813	1271.182	1394.813	1271.182	916.138
n					1	
GR84)	25	7	25	7	25	3
n (企者)	25	7	25	7	25	3

	A K T ステー	ジの時間前	A K I ステージ	2.4時間能	AKIAF	ジュ8時間値
	= # ¥ t	□ □ □ + 2	コホート1	コポート2	= :: - } t	コホート 2
中央値	627.666	599.135	627.666	599.135	627.666	159.835
78 JO W.	700.791	550.086	700.791	550.086	700.791	385.417
保护服务	291.902	146.441	291.902	146.441	291,902	па
p (t-1662)		0.383		0.383	ļ	na
最低	159.835	385.417	159.835	385.417	159.835	385.417
Ik II	1277.522	665.706	1277.522	665.706	1277.522	385.417
n			1		1	
(244)	46	3	46	3	46	1
n (退金)	46	3	46	3	46	1

	AKIステー	ジロギ関節	A K I メチージ	34時間前	AKIZテー	ジ48時間前
	コホート1	コホート2	コホート1	コホート2	11 # F L	n#- F 2
中央統	614.986	811.527	614.986	811.527	614.986	811.527
平均額	688.266	829.648	688.266	829.648	688.266	704.361
標準偏然	291.355	374.298	291.355	374.298	291.355	281.123
p (t—1962)	1	0.351		0.351		0.928
最低	159.835	385.417	159.835	385.417	159.835	385.417
466	1271.182	1394.813	1271.182	1394.813	1271.182	916.138
0						
(AH)	25	5	25	5	25	3
n (40/20)	2.5	5	25	5	2.5	3

	A K I ステージ前の時間	AUC	SE		成四ポート1	n:::%}2	Р	
	0 時間	0.60		0.127	25	7		0.430
	2.4 15181	0.60		0.127	2.5	. 7		0.430
	4 8 87 🖾	0.53		0.182	25	3		0.855
ことのみ								
	A K I ステー ジ前の時間	AUC	SF.		nコホート1	n=4-12	Р	
	0.38 [6]	0.38		0.155	46	3		0.426
	2 4 時間	0.38		0.155	46	3	·	0.426
	4.8時期	0.13		0.124	46	1	1	0.003
003					•			
	A K I ステー ジボの時間	AUC	SE		n==: ⊦ t	n=+-1-2	Р	
	の時間	0.62		0.146	25	5		0.395
	2 1 時間	0.62		0.146	25			0.395
	4.8 (5.8)	0,53		0.182	25	3		0.855

AKIステージ前の時間	カットオフ 位	据度	粉點度	四分征数	_OR		κο % C Ι
O 時間	614.985.59	71%	56%	1			
1	570.60519	86%	44%	2	1.0	0.0	88.2
I	381.25	100%	1.2%	. 3	4.2	0.2	112.2
i	836.88761	29%	72%	4	2.3	0.1	81.0

【図8-4】

	893.94813	29%	80%		1	1	ı
	1210.951	14%	92%				
2 4 時間	614.98559	71%	56%				
	5'/0.60519	\$6%	44%	ż	1.0	0.0	88.2
	381,25	100%	12%	3	4.2	0.2	112,3
	836.88761	29%	72%	- 4	2.3	0.1	81.0
	893.94813	29%	80%				
	1210.951	14%	92%		T		
1.8 労団	381.25	100%	12%	- 1			
	381.25	100%	12%	2	0.0	0.0	na
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	96.9
	836,88761	33%	72%	4	1.0	0.0	96.9
	893.94813	33%	80%		1		
	1210.951	0%	92%				

	カットオフ			1		0	R c
AK Lステージ前の時間	90	55.18	你说好	四分位数	OR	9.5	96 1
0 時間	614.98559	80%	52%	_ I			Г
	614.98559	80%	52%	2	0.9	0.0	Г
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	Г
	836.88761	40%	72%	4	2.0	0.1	Г
	893.94813	40%	80%				Г
	1210.951	20%	92%				Г
2 4 11/18	614.98559	80%	52%	1			Г
	614.98559	80%	53%	2	0.9	0.0	Т
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	Г
	836.88761	40%	72%	4	2.0	0.1	Г
	893.94813	40%	80%	1			Г
	1210.951	20%	93%				Т
4 8 8VIIII	381.25	100%	12%	1. 1			Т
	381.25	100%	12%	2	0.0	0.0	Г
	381.25	100%	12%	3	1.0	0.0	Г
	836.88761	33%	72%	4	1.0	0.0	Т
	893.94813	33%	30%	1			Т
	1210.951	0%	92%	1		_	1

【国際調査報告】

	INTERNATIONAL SEARCH REPORT	r	International appli	cation No.
			PCT/US 10/23297	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - G01N 33/48 (2010.01) USPC - 436/86; 436/63 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 436/86; 436/63				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 436/86; 436/83 (keyword limited; terms below)				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (PGPB,USPT,USOC,EPAB,IPAB); Google; PubMed Search terms: kidney, renal, FGF-23, status, acute kidney Injury, acute renal failure, function, intestinal fatty acid-binding protein, bactericidal permeability-increasing protein, soluble advanced glycosylation end product-specific receptor, IL-12				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages		Relevant to claim No.	
X	JONSSON. The role of fibroblast growth factor 23 in renal disease. Nephrol. Dial. Transplant. March 2005 (03.2005), Vol. 20, No. 3, pages 479-482; pg 480, para 2-4; pg 481, para 3			1-28
A	US 2008/0090304 A1 (BARASCH et al.) 17 April 2008 (17.04.2008)			1-28
A	US 2007/0248989 A1 (DEVARAJAN) 25 October 2007 (25.10.2007)			1-28
A	CANANI et al. The fatty acid-binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes. November 2005 (11.2005), Vol. 54, No. 11, pages 3326-3330			1-28
A	YANG et al. Frequency of anti-bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and anti- azurocidin in patients with renal disease. Clin. Exp. Immunol. July 1996 (07.1996), Vol. 105, No. 1, pages 125-131			1-28
A	TIMOSHANKO et al. Interleukin-12 from intrinsic cells is an effector of renal injury in crescentic glomerulonephritis. J. Am. Soc. Nephrol. March 2001 (03.2001), Vol. 12, No. 3, pages 464-471			1-28
Further documents are listed in the continuation of Box C.				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "Beginning the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "Beginning the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "Beginning the general state of the art which is not considered to be of particular relevance."				
"E" earlier application or patent but published on or after the international "X" document of particular relevance; the claimed invention ca filing date considered novel or cannot be considered to involve an in				claimed invention cannot be
special reason (as specified)		step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other such document means the means the means "B" document published prior to the international filing date but later than "B" document member of the same patent family				locuments, such combination e art
the priority date claimed Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report				
24 May 2010 (24.05.2010)		03 JUN 2010		
	nailing address of the ISA/US T. Attn: ISA/US, Commissioner for Patents	Authorized office	r: Lee W. Young	
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Pct Hebde			_	

Facsimile No. 571-273-3201
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(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 92075,ソラナ ビーチ,417 ベイ メドウズ

(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 92024,エンシニータス,1449 エルヴァ 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 92007,カーディフ バイ ザ シー,2409 ニューカッスル アベニュー

F ターム(参考) 2G045 AA25 DA20 DA36 DA77 FB01 FB03 FB05 FB12 FB13 GC10 GC15 GC16 GC20 JA01