

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6309434号
(P6309434)

(45) 発行日 平成30年4月11日(2018.4.11)

(24) 登録日 平成30年3月23日(2018.3.23)

(51) Int.Cl.

F I

GO 1 N 33/53 (2006.01)

GO 1 N 33/53 D

GO 1 N 33/543 (2006.01)

GO 1 N 33/543 5 O 1 A

C 1 2 Q 1/37 (2006.01)

GO 1 N 33/543 5 1 1 A

CO 7 K 16/26 (2006.01)

C 1 2 Q 1/37

CO 7 K 16/18 (2006.01)

CO 7 K 16/26

請求項の数 30 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-237875 (P2014-237875)

(22) 出願日 平成26年11月25日(2014.11.25)

(62) 分割の表示 特願2012-544950 (P2012-544950)
の分割

原出願日 平成22年12月20日(2010.12.20)

(65) 公開番号 特開2015-64371 (P2015-64371A)

(43) 公開日 平成27年4月9日(2015.4.9)

審査請求日 平成26年11月25日(2014.11.25)

(31) 優先権主張番号 61/308,861

(32) 優先日 平成22年2月26日(2010.2.26)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 61/410,879

(32) 優先日 平成22年11月6日(2010.11.6)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511053023

アスチュート メディカル, インコーポレ
イテッドアメリカ合衆国, カリフォルニア州 92
121, サン ディエゴ, 3550 ジェ
ネラル アトミックス コート, アール.
645, ビルディング 2

(74) 代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74) 代理人 100121511

弁理士 小田 直

(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, エンシニタス, 470 デラジ
コート

最終頁に続く

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

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

将来的な急性腎損傷 (ARF) の可能性の評価のためのインスリン様成長因子結合タンパク質 7 およびメタロプロテアーゼ阻害剤 2 の組合せのバイオマーカーとしての使用。

【請求項 2】

腎臓損傷マーカーとしてインスリン様成長因子結合タンパク質 7 およびメタロプロテアーゼ阻害剤 2 の組合せを検出するように構成された複数のアッセイを行うための試薬を含み、ここで前記複数のアッセイは、腎臓損傷マーカー毎に 1 つのアッセイを行うように構成されている、将来的な急性腎損傷 (ARF) の可能性の評価のためのキット。

【請求項 3】

前記試薬が複数の結合試薬を含み、その各々がインスリン様成長因子結合タンパク質 7 またはメタロプロテアーゼ阻害剤 2 に特異的に結合し、前記複数の結合試薬が単一アッセイ装置中に含まれる、請求項 2 に記載のキット。

【請求項 4】

前記複数のアッセイの少なくとも 1 つがサンドイッチ結合アッセイとして構成される、請求項 2 に記載のキット。

【請求項 5】

前記複数のアッセイの少なくとも 1 つが競合結合アッセイとして構成される、請求項 2 に記載のキット。

【請求項 6】

10

20

前記複数のアッセイが、インスリン様成長因子結合タンパク質 7 およびメタロプロテアーゼ阻害剤 2 を検出するアッセイを含む、請求項 2 に記載のキット。

【請求項 7】

前記複数のアッセイが、好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質 7 とメタロプロテアーゼ阻害剤 2、またはヒアルロン酸とインスリン様成長因子結合タンパク質 7 とメタロプロテアーゼ阻害剤 2 を検出するアッセイを含む請求項 2 に記載のキット。

【請求項 8】

前記評価は、
複数の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、腎臓損傷マーカーとしてインスリン様成長因子結合タンパク質 7 およびメタロプロテアーゼ阻害剤 2 の組合せを検出するように構成された複数のアッセイ法を行うこと、および

前記アッセイ結果と前記対象の将来的な急性腎不全 (ARF) の可能性とを関連させること、を含み、

前記複数のアッセイ法は、腎臓損傷マーカー毎に 1 つのアッセイを行うように構成されており、

前記関連ステップは、前記アッセイ結果に基づいて、将来的な急性腎不全 (ARF) の可能性を前記対象に割り当てることを含む、前記対象の将来的な急性腎不全 (ARF) の可能性を評価することである、請求項 2 から 7 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 9】

前記アッセイ結果が、
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 の測定濃度およびメタロプロテアーゼ阻害剤 2 の測定濃度を含む、請求項 8 に記載のキット。

【請求項 10】

前記将来的な急性腎不全 (ARF) が、前記対象が患う腎臓損傷と関連する臨床予後を含む、請求項 8 に記載のキット。

【請求項 11】

前記将来的な急性腎不全 (ARF) の可能性とは、前記体液試料を前記対象から取得する時点から 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、および 12 時間からなる群から選択される期間内に急性腎不全 (ARF) が生じ得るということである、請求項 8 に記載のキット。

【請求項 12】

前記アッセイ結果が、前記アッセイ結果を単一複合の結果に変換する、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、またはマーカーの比率計算を用いて組み合わせられる請求項 8 または 9 に記載のキット。

【請求項 13】

前記アッセイ結果が、前記アッセイ結果を単一複合の結果に変換する掛け算を用いて組み合わせられる請求項 8 または 9 に記載のキット。

【請求項 14】

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前記対象において以前から存在することに基づいて、将来的な急性腎不全 (ARF) の可能性を評価するために前記対象が選択される、請求項 8 または 9 に記載のキット。

【請求項 15】

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、動脈瘤、鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、慢性肺疾患、急性肺損傷、HIV 感染、体液量減少、低血圧、ショック、敗血症、腎機能への損傷、腎機能の低下、ARF のうちの 1 つ以上の現在の診断に基づいて、将来的な急性腎不全 (ARF) の可能性を評価するために前記対象が選択される、請求項 8 または 9 に記

10

20

30

40

50

載のキット。

【請求項 16】

大規模な血管手術、冠動脈バイパス、もしくは他の心臓手術を経験するもしくは経験したことに基づいて前記対象が選択される、請求項8または9に記載のキット。

【請求項 17】

1つ以上の腎毒性薬物への以前の暴露もしくは今後予測される暴露に基づいて前記対象が選択される、請求項8または9に記載のキット。

【請求項 18】

1つ以上のリスクスコアに基づいて、前記対象が選択される、請求項8または9に記載のキット。

10

【請求項 19】

前記関連ステップが、前記アッセイ結果（複数可）に基づいて、ARFを患っている対象において腎機能が改善しているか、または悪化しているか否かを評価することを含む、請求項8または9に記載のキット。

【請求項 20】

前記将来的な急性腎不全（ARF）が、前記体液試料を取得する時点から72時間以内、48時間以内、24時間以内、または12時間以内に起こる急性腎不全（ARF）である、請求項8または9に記載のキット。

【請求項 21】

前記対象が、RIFLEステージ0におり、かつ前記関連ステップが、72時間、48時間、24時間、もしくは12時間以内に前記対象はRIFLEステージR、IまたはFに達するであろうという可能性を割り当てることを含むか、

20

前記対象がRIFLEステージ0またはRにおり、かつ前記関連ステップが、72時間、48時間、24時間、もしくは12時間以内に前記対象はRIFLEステージIまたはFに達するであろうという可能性を割り当てることを含むか、または、

前記対象がRIFLEステージRにおり、かつ前記関連ステップが、72時間、48時間、24時間、もしくは12時間以内に前記対象はRIFLEステージIまたはFに達するであろうという可能性を割り当てることを含む、

請求項8または9に記載のキット。

【請求項 22】

30

前記対象がRIFLEステージ0、R、またはIにおり、前記関連ステップが、72時間、48時間、24時間、もしくは12時間以内に前記対象はRIFLEステージFに達するであろうという可能性を割り当てることを含む、請求項8または9に記載のキット。

【請求項 23】

前記対象の尿排出量が、前記体液試料が取得される時点に先立つ12時間にわたって、少なくとも0.5 ml/kg/時である、請求項8または9に記載のキット。

【請求項 24】

前記対象が、(i)前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値から2倍以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがなく、かつ(ii)尿排出量が、前記体液試料が取得される時点に先立つ12時間にわたって、少なくとも0.5 ml/kg/時である、請求項8または9に記載のキット。

40

【請求項 25】

前記対象が、前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値から3倍以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがない請求項8または9に記載のキット。

【請求項 26】

前記対象の尿排出量が、前記体液試料が取得される時点に先立つ24時間にわたって少なくとも0.3 ml/kg/時であるか、もしくは前記体液試料が取得される時点に先立つ12時間にわたって無尿ではない、請求項8または9に記載のキット。

【請求項 27】

前記対象が、(i)前記体液試料が取得される時点の前に決定されるベースライン値か

50

ら3倍以上の血清クレアチニンの増加を経験したことがなく、かつ(i i)尿排出量が、前記体液試料が取得される時点に先立つ24時間にわたって少なくとも0.3 ml/kg/時であるか、もしくは前記体液試料が取得される時点に先立つ12時間にわたって無尿ではない、請求項8または9に記載のキット。

【請求項28】

前記関連ステップが、72時間以内、48時間以内、24時間以内、または12時間以内に前記対象は(i)2倍以上の血清クレアチニンの増加を経験するか、(i i)尿排出量が12時間にわたって0.5 ml/kg/時未満であるという可能性のうちの1つ以上を割り当ててを含む、請求項8または9に記載のキット。

【請求項29】

前記体液試料が尿試料であり、

前記方法が、好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質7とメタロプロテアーゼ阻害剤2、またはヒアルロン酸とインスリン様成長因子結合タンパク質7とメタロプロテアーゼ阻害剤2を検出するアッセイを行うことを含む、請求項8から28のいずれか1項に記載のキット。

【請求項30】

前記関連ステップが、前記アッセイ結果を組み合わせることで単一複合値を提供することを含み、ここで前記アッセイ結果を組み合わせるために用いられる関数が、好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2、およびヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2からなる群から選択され、ここで×は掛け算を意味する、請求項8から28のいずれか1項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2009年12月20日出願した米国仮特許出願第61/288,327号、2010年2月26日出願した同第61/308,861号、2010年11月6日出願した同第61/410,875号、2010年11月6日出願した同第61/410,878号、2010年11月6日出願した同第61/410,879号、2010年11月6日出願した同第61/410,880号の優先権を主張し、これらの各々は、全ての表、図、および特許請求の範囲を含めて、その全体が本明細書に組込まれる。

【0002】

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

【0003】

腎臓は、体内からの水および溶質の排出に関与する。その機能には、酸と塩基のバランスの維持、電解質濃度の調節、血液量の制御、および血圧の調節が含まれる。そのようなことから、損傷および/または疾患による腎機能の喪失は、相当な罹患率および死亡率をもたらす。Harrison's Principles of Internal Medicine, 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、腎臓について詳細に論じられている。腎臓の疾患および/または損傷は、急性または慢性的であり得る。急性および慢性的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%、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, 17th 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	
腎前性		
E C F 体積量減少	(腹水、腹膜炎、肺炎、または熱傷による) 過度の利尿、出血、G I 喪失、血管内液の血管外空間への喪失、皮膚および粘膜の喪失、腎臓の塩および水の浪費状態	
低心拍出量	心筋症、M I、心タンポナーデ、肺塞栓症、肺高血圧症、陽圧機械換気	
低い全身血管抵抗	敗血症ショック、肝不全、降圧薬	10
腎血管抵抗の増加	N S A I D、シクロスピリン、タクロリムス、高カルシウム血症、アナフィラキシー、麻酔薬、腎動脈閉塞、腎静脈血栓症、敗血症、肝腎症候群	
遠心性細動脈の音の減少 (特に、両側腎動脈狭窄を患う患者における糸球体の経毛細管圧の低下による G F R の減少につながる。)	A C E 阻害剤またはアンジオテンシン I I 受容体遮断薬	
内腎性		
急性尿細管損傷	虚血 (長期のまたは深刻な腎前性状態): 手術、出血、動脈または静脈の閉塞; 毒: N S A I D、シクロスピリン、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	20
急性糸球体腎炎	A N C A 関連: 半月体形成性糸球体腎炎、結節性多発動脈炎、ウェグナー肉芽腫症; 抗 G B M 糸球体腎炎: グッドパスチャー症候群; 免疫複合体: ループス糸球体腎炎、感染後糸球体腎炎、クリオグロブリン血症性糸球体腎炎	
急性尿細管間質性腎炎	薬物反応 (例えば、β-ラクタム、N S A I D、スルホンアミド、シプロフロキサシン、チアジド系利尿薬、フロセミド、フェニトイン、アロプリノール、腎盂腎炎、乳頭壊死	30
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	40
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 A R F の場合、疾患過程は、4 段階に分けられ得る。数時間から数日続く初期の段階の期間に、腎臓の灌流の低下は損傷へ進行する。糸球体限外濾過が低下し、尿細管内の残骸により濾液の流れが低下し、かつ傷ついた上皮を通過する濾液の背部漏れが起こる。腎臓損傷は、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、より一般的な報告値は、少なくとも25%の相対的増加である。0.3mg/dL、0.2mg/dLまたはさらに0.1mg/dLほどの少ない名目上の増加は、腎機能の悪化および死亡リスクの増加を示すことが報告された。血清クレアチニンをこれらの閾値まで上昇させるために、例えば、2日、3日、7日、または患者が病院または集中治療室にいる時間として定義される可変期間におよぶ様々な期間を用いて、AKIを定義してきた。これらの研究は、腎機能の悪化またはAKIに対して血清クレアチニン上昇の特定の閾値 (または上昇の期間) はなく、むしろ血清クレアチニンの上昇の規模の増加と共にリスクの連続的な増加があることを示している。

【0009】

1つの研究 (Lassnigg et al, J Am Soc Nephrol 15:1597-1605, 2004、参照によりその全体が本明細書に組込まれる) は、血清クレアチニンの増加および減少の両方を調べた。心臓手術後、血清クレアチニンが $-0.1 \sim -0.3$ mg/dLに少し低下した患者は、死亡率が最も低かった。血清クレアチニンがより大きく低下した (-0.4 mg/dL以上) または血清クレアチニンが増加した患者は、死亡率が高かった。これらの研究結果から、(手術後48時間以内のわずかなクレアチニン変化によって検出されるような) 腎機能の非常にわずかな変化が、患者の予後

10

20

30

40

50

に深刻な影響をもたらすと結論づけられる。臨床試験および診療において血清クレアチニンを用いてAKIを定義するための統一された分類システムのコンセンサスを得るために、Bellomo et al., Crit Care. 8 (4) : R204 - 12, 2004 (これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる)は、AKI患者を層別化するための以下の分類を提議している：

「リスク」：ベースラインから1.5倍の血清クレアチニンの増加、または6時間の間の、0.5 ml / 体重 kg / 時間より少ない尿の産生；

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

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

かつ2つの臨床予後を含む：

「喪失」：4週間を超える腎置換療法の永続的な必要性；

「ESRD」：末期の腎疾患 - 3ヶ月を超える透析の必要性；

【0010】

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。

【0011】

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

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

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

【0012】

CIN Consensus Working Panel (McCollough et al, Rev Cardiovasc Med. 2006 ; 7 (4) : 177 - 197、これは、参照によりその全体が本明細書に組込まれる)は、血清クレアチニンの25%の上昇を用いて、(AKI型である)造影剤腎症を定義する。様々なグループが、血清クレアチニンを用いてAKIを検出するためにわずかに異なる判定基準を定義しているが、0.3 mg / 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。

【0013】

数日の期間にわたる血清クレアチニンの連続的測定は、AKIを検出および診断する一般に認められる方法であり、かつAKI患者を評価する最も重要な手段の1つであると考えられているが、一般に、血清クレアチニンは、AKI患者の診断、評価および監視においていくつかの制限があると考えられている。血清クレアチニンが、AKIの診断に用い

10

20

30

40

50

られると考えられている値（例えば、 0.3 mg/dL または 25% の上昇）まで上昇する期間は、用いられる定義に応じて 48 時間以上になり得る。AKIにおける細胞損傷は数時間にわたって起こり得るので、 48 時間以上の時点で検出される血清クレアチニン上昇は、損傷の後期の指標になり得、したがって、血清クレアチニンを信頼することはAKIの診断を遅らせ得る。さらに、血清クレアチニンは、腎臓機能が急速に変化しているAKIの最も急性な段階の期間には、腎臓の正確な状態および治療の必要性についての優れた指標にならない。AKIを患う一部の患者は完全に回復し、一部は透析を（短期または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。

10

【0014】

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】

20

【0015】

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。アッセイの1つ以上が、（本明細書で、集散的に「腎臓損傷マーカー類」およびそれぞれ「腎臓損傷マーカー」と呼ぶ）ヒアルロン酸、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、メタロプロテアーゼ阻害剤2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子1、 β -2-糖タンパク質1、インターロイキン-1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、インターロイキン-11、カテプシンD、C-Cモチーフケモカイン24、C-X-Cモチーフケモカイン6、C-Cモチーフケモカイン13、C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、およびC-X-Cモチーフケモカイン-3、マトリリシン、インターロイキン-2受容体 α 鎖、インスリン様成長因子結合タンパク質3、ならびにマクロファージコロニー刺激因子1を検出するように構成される多数のアッセイの測定を本明細書に記載する。これらの多数のアッセイを組み合わせる「バイオマーカーパネルアプローチ」を提供し、これは、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。

30

【課題を解決するための手段】

【0016】

40

リスク層化のために（すなわち、腎機能の将来的な損傷、腎機能の低下への将来的な進行、ARFへの将来的な進行、腎機能の将来的な改善などのリスクのある対象を同定するために）；現在の疾患の診断のために（すなわち、腎機能への損傷を患っている対象、腎機能への低下へと進行している対象、ARFへと進行している対象などを同定するために）；腎機能の悪化または改善についての監視のために；かつ腎機能の改善もしくは悪化、死亡率の減少もしくは増加、対象が腎置換療法（すなわち、血液透析、腹膜透析、血液濾過、および/または腎移植）を必要とするであろうリスクの減少もしくは増加、対象が腎機能への損傷から回復するであろうリスクの減少もしくは増加、対象がARFから回復するであろうリスクの減少もしくは増加、対象が末期の腎疾患へと進行するであろうリスクの減少もしくは増加、対象が慢性腎疾患へと進行するであろうリスクの減少もしくは増加

50

、対象が移植された腎臓の拒絶反応を患うであろうリスクの減少もしくは増加などの将来的な医学的予後を予測するために、これらの腎臓損傷マーカーを、多数の腎臓損傷マーカーを含むパネルで使用してもよい。

【発明の効果】

【0017】

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、対象から得られる体液試料において、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るアッセイ法を行うことを含む。その後、例えば、ヒアルロン酸、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、メタロプロテアーゼ阻害剤2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子1、 β -2-糖タンパク質1、インターロイキン-1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、インターロイキン-11、カテプシンD、C-Cモチーフケモカイン24、C-X-Cモチーフケモカイン6、C-Cモチーフケモカイン13、C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、およびC-X-Cモチーフケモカイン-3、マトリリシン、インターロイキン-2受容体 α 鎖、インスリン様成長因子結合タンパク質3、ならびにマクロファージコロニー刺激因子1からなる群から選択される1種類、2種類、3種類以上のマーカーの測定濃度を含む多数のアッセイ結果を対象の腎臓の状態と関連させる。この腎臓の状態との相関は、このアッセイ結果（複数可）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つ以上と関連させることを含んでもよい。したがって、本発明は、腎臓損傷の評価のために、本発明の1種類以上の腎臓損傷マーカーを利用する。好ましい方法は、ヒアルロン酸、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、メタロプロテアーゼ阻害剤2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子1、 β -2-糖タンパク質1、インターロイキン-1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、インターロイキン-11、カテプシンD、C-Cモチーフケモカイン24、C-X-Cモチーフケモカイン6、C-Cモチーフケモカイン13、C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、およびC-X-Cモチーフケモカイン-3の測定濃度からなる群から選択される少なくとも2つのアッセイ結果を含む。特定のこれらの好ましい実施形態において、これらのアッセイ結果は、ヒアルロン酸、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、メタロプロテアーゼ阻害剤2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子1、 β -2-糖タンパク質1、インターロイキン-1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、インターロイキン-11、カテプシンD、C-Cモチーフケモカイン24、C-X-Cモチーフケモカイン6、C-Cモチーフケモカイン13、C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、およびC-X-Cモチーフケモカイン-3、マトリリシン、インターロイキン-2受容体 α 鎖、インスリン様成長因子結合タンパク質3、ならびにマクロファージコロニー刺激因子1の測定濃度の少なくとも3つを含む。

【0018】

好ましいパネルは、前述の腎臓損傷マーカーの少なくとも2つを検出するアッセイを行うことを含む。特定の実施形態において、これらのパネルは、メタロプロテアーゼ阻害剤2とインターロイキン-11、ヒアルロン酸と免疫グロブリンA、インスリン様成長因子結合タンパク質7と好中球エラスターゼ、メタロプロテアーゼ阻害剤2と好中球エラスターゼ、ヒアルロン酸と好中球エラスターゼ、インスリン様成長因子結合タンパク質7とメタロプロテアーゼ阻害剤2、インスリン様成長因子結合タンパク質7と α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸とインスリン様成長因子結合タンパク質7、 β -2-糖タンパク質1とインスリン様成長因子結合タンパク質7、ヒアルロン酸と α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分とインスリン様成長因子結合タンパク質7、ヒアルロン酸と血清アミロイド

P成分、インスリン様成長因子結合タンパク質7と免疫グロブリンA、インスリン様成長因子結合タンパク質7とインターロイキン-11、メタロプロテアーゼ阻害剤2とヒアルロン酸、血清アミロイドP成分とメタロプロテアーゼ阻害剤2、メタロプロテアーゼ阻害剤2と α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸とインターロイキン-11、 β -2-糖タンパク質1とヒアルロン酸、メタロプロテアーゼ阻害剤2と免疫グロブリンA、好中球エラスターゼと肝細胞増殖因子、インスリン様成長因子結合タンパク質7と肝細胞増殖因子、インスリン様成長因子結合タンパク質7とCXCL-1、CXCL-2およびCXCL-3、もしくは好中球エラスターゼと腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、またはメタロプロテアーゼ阻害剤2および β -2-糖タンパク質1の測定を含む。

【0019】

さらに他の好ましいパネルは、前述の腎臓損傷マーカーの少なくとも3つを検出するアッセイを行うことを含む。特定の実施形態において、これらのパネルは、 β -2-糖タンパク質1とヒアルロン酸と α -1抗トリプシン、 β -2-糖タンパク質1とインスリン様成長因子結合タンパク質7と α -1抗トリプシン、 β -2-糖タンパク質1とメタロプロテアーゼ阻害剤2と α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸と好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質7、好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質7とカテプシンD、ヒアルロン酸と好中球エラスターゼと α -1抗トリプシン、インスリン様成長因子結合タンパク質7と肝細胞増殖因子と α -1抗トリプシン、インスリン様成長因子結合タンパク質7と免疫グロブリンAと α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸とインスリン様成長因子結合タンパク質7と α -1抗トリプシン、好中球エラスターゼと肝細胞増殖因子と α -1抗トリプシン、好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質7と α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸と免疫グロブリンAと α -1抗トリプシン、好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質7と肝細胞増殖因子、好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質7とメタロプロテアーゼ阻害剤2、好中球エラスターゼとメタロプロテアーゼ阻害剤2と α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸と好中球エラスターゼと肝細胞増殖因子、好中球エラスターゼとメタロプロテアーゼ阻害剤2と肝細胞増殖因子、好中球エラスターゼと血清アミロイドP成分と α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸と血清アミロイドP成分と α -1抗トリプシン、好中球エラスターゼと腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11Bと α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分とインスリン様成長因子結合タンパク質7と α -1抗トリプシン、ヒアルロン酸と好中球エラスターゼとカテプシンD、ヒアルロン酸とインスリン様成長因子結合タンパク質7と β -2-糖タンパク質1、ヒアルロン酸と好中球エラスターゼと血清アミロイドP成分、好中球エラスターゼとインスリン様成長因子結合タンパク質7とC-Cモチーフケモカイン24、カテプシンDと好中球エラスターゼとメタロプロテアーゼ阻害剤2、ヒアルロン酸と好中球エラスターゼとメタロプロテアーゼ阻害剤2、またはヒアルロン酸とインスリン様成長因子結合タンパク質7とメタロプロテアーゼ阻害剤2の測定を含む。

【0020】

最も好ましくは、これらの多数のアッセイは、インスリン様成長因子結合タンパク質7、メタロプロテアーゼ阻害剤2、 β -2-糖タンパク質1、好中球エラスターゼ、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、およびヒアルロン酸の1つ、2つまたは3つ以上を検出するアッセイを含む。

【0021】

好ましい実施形態において、測定したマーカー結果を組み合わせ、単一複合値を提供する。マーカー結果を組み合わせるための多数の方法が当業知られている。特定の実施形態において、マーカー結果を組み合わせるのに用いられる関数は、メタロプロテアーゼ阻害剤2×インターロイキン-11、ヒアルロン酸×免疫グロブリンA、インスリン様成長因子結合タンパク質7×好中球エラスターゼ、メタロプロテアーゼ阻害剤2×好中球エラスターゼ、ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ、インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2、インスリン様成長因子結合タンパク質7/ α -1抗トリ

10

20

30

40

50

プシン、ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7、β-2-糖タンパク質1×インスリン様成長因子結合タンパク質7、ヒアルロン酸/α-1抗トリプシン、血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7、ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分、インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンA、インスリン様成長因子結合タンパク質7×インターロイキン-11、メタロプロテアーゼ阻害剤2×ヒアルロン酸、血清アミロイドP成分×メタロプロテアーゼ阻害剤2、メタロプロテアーゼ阻害剤2/α-1抗トリプシン、ヒアルロン酸×インターロイキン-11、β-2-糖タンパク質1×ヒアルロン酸、メタロプロテアーゼ阻害剤2×免疫グロブリンA、メタロプロテアーゼ阻害剤2×β-2-糖タンパク質1、β-2-糖タンパク質1×ヒアルロン酸/α-1抗トリプシン、β-2-糖タンパク質1×インスリン様成長因子結合タンパク質7/α-1抗トリプシン、β-2-糖タンパク質1×メタロプロテアーゼ阻害剤2/α-1抗トリプシン、ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7、好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×カテプシンD、ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ/α-1抗トリプシン、インスリン様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子/α-1抗トリプシン、インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンA/α-1抗トリプシン、ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7/α-1抗トリプシン、好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子/α-1抗トリプシン、好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7/α-1抗トリプシン、ヒアルロン酸×免疫グロブリンA/α-1抗トリプシン、好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子、好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2、好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2/α-1抗トリプシン、ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子、好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2×肝細胞増殖因子、好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分/α-1抗トリプシン、ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分/α-1抗トリプシン、好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B/α-1抗トリプシン、血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7/α-1抗トリプシン、ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×カテプシンD、ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×β-2-糖タンパク質1、ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分、好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×C-Cモチーフケモカイン24、カテプシンD×好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2、ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2、ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2、好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子、インスリン様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子、インスリン様成長因子結合タンパク質7×CXCL-1、CXCL-2およびCXCL-3、好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11Bからなる群から選択され得る。これらの関数において、オペレーター「×」および「/」は、それぞれ掛け算および割り算を表す。前述において、「-」はバイオマーカー名の一部を表し、引き算を表すことを意図しない。

【0022】

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、このアッセイ結果（複数可）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。

【0023】

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、このアッセイ結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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

10

20

30

40

50

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。

【 0 0 2 4 】

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、アッセイの結果（複数可）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、腎機能の将来的な低下の可能性の増加をその対象に割り当てる。

10

【 0 0 2 5 】

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、アッセイの結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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。

20

【 0 0 2 6 】

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、A R F 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、アッセイの結果（複数可）は、A R F へのかかる進行の可能性と相関する。例えば、測定濃度（複数可）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、A R F 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、A R F への進行の可能性の増加をその対象に割り当てる。

30

【 0 0 2 7 】

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、アッセイの結果（複数可）は、その対象が患う腎臓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、測定濃度（複数可）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、急性腎臓損傷、A K I 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。「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、急性腎臓損傷、A K I 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。

40

【 0 0 2 8 】

かかるリスク層化の実施形態において、体液試料を対象から得る時から約180日以内に、多少とも、所望の事象が生じる可能性があるとして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、

50

9 6 時間、7 2 時間、4 8 時間、3 6 時間、2 4 時間、1 2 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。

【 0 0 2 9 】

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 A R F に対する 1 つ以上の既知のリスクファクターが以前から存在することに基づいて、リスク層化について、対象を選択する。例えば、大規模な血管手術、冠動脈バイパス、または他の心臓手術を経験する、まさに経験しようとするもしくは経験した対象；以前から存在する鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、正常範囲を下回る糸球体濾過、肝硬変、正常範囲を上回る血清クレアチニン、もしくは敗血症を患っている対象；または（ N S A I D、シクロスポリン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカネット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、放射線造影剤、もしくはストレプトゾトシンなどの）1 つ以上の腎毒性薬物に曝露された対象または 1 つ以上の腎毒性薬剤の投与が指示される病状を有する対象は、全て、本明細書記載の方法に従ってリスクを監視するのに好ましい対象である。このリストは、限定するようには意図しない。この文脈の「以前から存在する」とは、体液試料を対象から得る時に、リスクファクターが存在することを意味する。特に好ましい実施形態において、腎機能への損傷、腎機能の低下、または A R F の現行の診断に基づくリスク層化について、対象を選択するか、または腎毒性薬剤の投与または腎毒性医療の実行が指示されるので、技術者は処置前のリスク分析を望む。

【 0 0 3 0 】

他の実施形態において、本明細書記載の腎臓の状態を評価する方法は、対象の腎臓損傷を診断する方法、すなわち、対象が腎機能への損傷、腎機能の低下、または A R F 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、例えば、ヒアルロン酸、免疫グロブリン A、免疫グロブリン G 1、免疫グロブリン G 2、インスリン様成長因子結合タンパク質 7、 α - 1 抗トリプシン、血清アミロイド P 成分、メタロプロテアーゼ阻害剤 2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子 1、 β - 2 - 糖タンパク質 1、インターロイキン - 1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B、インターロイキン - 1 1、カテプシン D、C - C モチーフケモカイン 2 4、C - X - C モチーフケモカイン 6、C - C モチーフケモカイン 1 3、C - X - C モチーフケモカイン - 1、C - X - C モチーフケモカイン - 2、および C - X - C モチーフケモカイン - 3、マトリリシン、インターロイキン - 2 受容体 α 鎖、インスリン様成長因子結合タンパク質 3、ならびにマクロファージコロニー刺激因子 1 からなる群から選択されるマーカーの 1 つ、2 つまたは 3 つ以上の測定濃度を含むアッセイ結果は、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。

【 0 0 3 1 】

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、このアッセイの結果（複数可）は、かかる損傷の発生または不発生と相関する。例えば、測定濃度（複数可）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、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。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。

【 0 0 3 2 】

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、このアッセイの結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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、腎機能の低下を引き起こす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。

10

【0033】

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、このアッセイの結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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、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、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。

20

【0034】

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、このアッセイの結果（複数可）は、腎置換療法の必要性和相関する。例えば、測定濃度（複数可）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。

30

40

【0035】

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、このアッセイの結果（複数可）は、腎置換療法の必要性和相関する。例えば、測定濃度（複数可）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、腎移植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

50

時に、腎移植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。

【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、対象の腎臓損傷を監視する方法、すなわち、腎機能への損傷、腎機能の低下、またはARFを患っている対象において、腎機能が改善しているかまたは悪化しているか否かを評価する方法である。これらの実施形態において、アッセイ結果、例えば、ヒアルロン酸、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、メタロプロテアーゼ阻害剤2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子1、 β -2-糖タンパク質1、インターロイキン-1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、インターロイキン-11、カテプシンD、C-Cモチーフケモカイン24、C-X-Cモチーフケモカイン6、C-Cモチーフケモカイン13、C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、およびC-X-Cモチーフケモカイン-3、マトリリシン、インターロイキン-2受容体 α 鎖、インスリン様成長因子結合タンパク質3、ならびにマクロファージコロニー刺激因子1からなる群から選択されるマーカーの1つ、2つまたは3つ以上の測定濃度は、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。

【0037】

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、このアッセイの結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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。

【0038】

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、このアッセイの結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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。

【0039】

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、このアッセイの結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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。

【0040】

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、このアッセイの結果（複数可）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、測定濃度（複数可）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。

【0041】

さらに他の実施形態において、本明細書記載の腎臓の状態を評価する方法は、対象の腎臓損傷を分類する方法、すなわち、対象の腎臓損傷が腎前性、腎内性、または腎後性であるのかを決定する方法、および／またはこれらのクラスを、急性尿細管損傷、急性糸球体腎炎、急性尿細管間質性腎炎、急性血管腎症、または浸潤性疾患などのサブクラスに細かく分ける方法、および／または対象が特定のRIFLEステージへ進行する可能性を割り当てる方法である。これらの実施形態において、アッセイ結果、例えば、ヒアルロン酸、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、メタロプロテアーゼ阻害剤2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子1、 β -2-糖タンパク質1、インターロイキン-1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、インターロイキン-11、カテプシンD、C-Cモチーフケモカイン24、C-X-Cモチーフケモカイン6、C-Cモチーフケモカイン13、C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、およびC-X-Cモチーフケモカイン-3、マトリリシン、インターロイキン-2受容体 α 鎖、インスリン様成長因子結合タンパク質3、ならびにマクロファージコロニー刺激因子1からなる群から選択されるマーカーの1つ、2つまたは3つ以上の測定濃度は、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。

【0042】

好ましい分類の実施形態において、これらの方法は、対象の腎臓損傷が腎前性、腎内性、または腎後性であるのかを決定するステップ、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、このアッセイの結果（複数可）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。

【0043】

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。別の代替手段において、この域値を、同じ対象の腎臓損傷マーカーを事前に測定することにより決定してもよい。すなわち、その対象における腎臓損傷マーカーのレベルの一時的変化を用いて、その対象にリスクを割り当ててもよい。

【0044】

しかし、前述の議論は、本発明の腎臓損傷マーカーを対応する個々の閾値と比較しなければならないことを意味するようには意図しない。アッセイ結果を組み合わせる方法は、多変数ロジスティック回帰、対数線形モデル、ニューラル・ネットワーク解析、n/m解

10

20

30

40

50

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。

【0045】

特定の試験または試験の組み合わせの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0.9を超える、最も好ましくは少なくとも0.95を超えるROC曲線面積を提供する。

【0046】

特定の態様において、1種類以上の腎臓損傷マーカーの測定濃度、またはかかるマーカーの混合物を、連続的変数として処理してもよい。例えば、任意の特定の濃度を、対象の腎機能の将来的な低下の対応する可能性、損傷の発生、分類などに変換することができる。さらに別の代替手段において、（例えば、腎臓の状態における1つ以上の将来的な変化、損傷の発生、分類などを受けやすい）「第一の」亜集団およびそのような影響を受けない「第二の」亜集団などの「グループ(bin)」に、対象の集団を分離することにおける許容レベルの特異度および感度を、閾値は提供することができる。試験精度の以下の尺度のうちの1つ以上により、閾値を選択して、この第一および第二の集団を分離する：1を超える、好ましくは少なくとも約2以上もしくは約0.5以下、より好ましくは少なくとも約3以上もしくは約0.33以下、さらにより好ましくは少なくとも約4以上もしくは約0.25以下、さらにより好ましくは少なくとも約5以上もしくは約0.2以下、最も好ましくは少なくとも約10以上もしくは0.1以下のオッズ比；0.5を超える、好ましくは少なくとも約0.6、より好ましくは少なくとも約0.7、さらにより好ましくは少なくとも約0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、最も好ましくは少なくとも0.95の特異度、および0.2を超える、好ましくは約0.3を超える、より好ましくは約0.4を超える、さらにより好ましくは少なくとも約0.5を超える、さらにより好ましくは約0.6を超える、さらにより好ましくは約0.7を超える、さらにより好ましくは約0.8を超える、より好ましくは約0.9を超える、最も好ましくは約0.95を超える対応する感度；0.5を超える、好ましくは少なくとも約0.6、より好ましくは少なくとも約0.7、さらにより好ましくは少なくとも約0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、最も好ましくは少なくとも0.95の感度、および0.2を超える、好ましくは約0.3を超える、より好ましくは約0.4を超える、さらにより好ましくは少なくとも約0.5を超える、さらにより好ましくは約0.6を超える、さらにより好ましくは約0.7を超える、さらにより好ましくは約0.8を超える、より好ましくは約0.9を超える、最も好ましくは約0.95を超える対応する特異度；少なくとも約75%の感度および少なくとも約75%の特異度；1を超える、少なくとも約2、より好ましくは少なくとも約3、さらにより好ましくは少なくとも約5、最も好ましくは少なくとも約10の（感度 / (1 - 特異度)）として計算される）陽性尤度比；または1より低い、約0.5以下、より好ましくは約0.3以下、最も好ましくは約0.1以下の（(1 - 感度) / 特異度として計算される）陰性尤度比。

【0047】

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。

【0048】

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

10

20

30

40

50

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。

10

【0049】

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

【0050】

前述の方法のステップは、腎臓損傷マーカーアッセイの結果(複数可)を、本明細書記載の方法の中の単離に使用するという意味で解釈されるべきではない。むしろ、追加変数または他の臨床的徴候を本明細書記載の方法に含めてもよい。例えば、リスク層化、診断、分類、監視などの方法は、人口学的情報(例えば、体重、性別、年齢、人種)、病歴(例えば、家族の病歴、手術の種類、動脈瘤、鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、もしくは敗血症などの以前から存在する疾患、NSAID、シクロスポリン、タクロリムス、アミノグリコシド、フォスカネット、エチレングリコール、ヘモグロビン、ミオグロビン、イホスファミド、重金属、メトトレキサート、放射線造影剤、もしくはストレプトゾトシンなどの毒物曝露の種類)、臨床的変数(例えば、血圧、温度、呼吸速度)、リスクスコア(APACHEスコア、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、Thakara(J.Am.Soc.Nephrol.16:162-68,2005)、Mehran(J.Am.Coll.Cardiol.44:1393-99,2004)、Wijeyesundera(JAMA 297:1801-9,2007)、GoldsteinおよびChawla(Clin.J.Am.Soc.Nephrol.5:943-49,2010)またはChawla(Kidney Intl.68:2274-80,2005)のリスクスコア)、糸球体濾過量、推定糸球体濾過量、尿生産率、血清もしくは血漿のクレアチニン濃度、尿クレアチニン濃度、ナトリウムの分画排泄率、尿ナトリウム濃度、血清もしくは血漿のクレアチニンに対する尿クレアチニンの比、尿比重、尿浸透圧、血漿の尿素窒素に対する尿の尿素窒素の比、クレアチニンに対する血漿BUNの比、尿ナトリウム/(尿クレアチニン/血漿クレアチニン)として計算される腎不全の指標、血清または血漿の好中球ゼラチナーゼ(NGAL)濃度、尿のNGAL濃度、血清もしくは血漿のシスタチンC濃度、血清もしくは血漿の心臓トロポニン濃度、血清もしくは血漿のBNP濃度、血清もしくは血漿のNTproBNP濃度、および血清もしくは血漿のproBNP濃度からなる群から選択される、対象について測定される1つ以上の変数と、アッセイ結果(複数可)とを組み合わせてもよい。1種類以上の腎臓損傷マーカーのアッセイ結果(複数可)と組み合わせてもよい腎機能の他の尺度は、本明細書の以下に、およびHarrison's Principles of Internal Medicine, 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。

20

30

40

50

【 0 0 5 1 】

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。

【 0 0 5 2 】

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。

【 0 0 5 3 】

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標的（複数可）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標的（複数可）を検出する抗体を含み得る。アッセイ装置の一部として提供され得る追加の随機的要素を、本明細書の以下に記載する。

【 0 0 5 4 】

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、e c l（電気化学発光）標識、金属キレート、コロイド金属粒子など）である分子、および検出可能な反応産物（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼなどの酵素、アルカリホスファターゼなど）の産生によって、または、それ自体検出可能であり得る特異的結合分子（例えば、二次抗体、ピオチン、ジゴキシゲニン、マルトース、オリゴヒスチジン、2, 4 - ジニトロベンゼン、フェニルヒ酸（p h e n y l a r s e n a t e）、s s D N A、d s D N A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。

【 0 0 5 5 】

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。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 6 】

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、ヒアルロン酸、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7、 α -1抗トリプシン、血清アミロイドP成分、メタロプロテアーゼ阻害剤2、肝細胞増殖因子、細胞間接着分子1、 β -2-糖タンパク質1、インターロイキン-1 β 、好中球エラスターゼ、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B、インターロイキン-11、

カテプシンD、C - Cモチーフケモカイン24、C - X - Cモチーフケモカイン6、C - Cモチーフケモカイン13、C - X - Cモチーフケモカイン - 1、C - X - Cモチーフケモカイン - 2、およびC - X - Cモチーフケモカイン - 3、マトリリシン、インターロイキン - 2受容体 α 鎖(P01589)、インスリン様成長因子結合タンパク質3、ならびにマクロファージコロニー刺激因子1、もしくはそれらと関連する1種類以上のマーカーを互いに組み合わせるか、かつ/または1種類以上の追加のマーカーもしくは臨床兆候と組み合わせ、この組み合わせは対象の腎臓の状態と関連する。

【0057】

本明細書の目的のために、以下の定義を適用する。

【0058】

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。

【0059】

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

【0060】

本明細書で使用する「急性腎不全」または「ARF」は、0.3mg/dL以上(26.4 μ mol/L)の血清クレアチニンの絶対的増加、50%(ベースラインから1.5倍)以上の血清クレアチニンの増加の割合、または尿排出量の低下(少なくとも6時間の間、1時間あたり0.5ml/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。この用語は、「急性腎臓損傷」または

「AKI」と同義である。

【0061】

以下は、本発明で使用するマーカーのリストである。当てはまる場合、ヒト前駆体のSwiss-Prot登録番号を括弧内に示す。ヒアルロン酸(ポリペプチド抗原ではない)、免疫グロブリンA、免疫グロブリンG1、免疫グロブリンG2、インスリン様成長因子結合タンパク質7(Q16270)、 α -1抗トリプシン(P01009)、血清アミロイドP成分(P02743)、メタロプロテアーゼ阻害剤2(P16035)、肝細胞増殖因子(P14210)、 β -2-糖タンパク質1(P02749)、インターロイキン-1 β (P01584)、細胞間接着分子1(P05362)、好中球エラスターゼ(P08246)、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B(O00300)、インターロイキン-11(P20809)、カテプシンD(P07339)、C - Cモチーフケモカイン24(O00175)、C - X - Cモチーフケモカイン - 6(P80162)、C - Cモチーフケモカイン13(Q99616)、C - X - Cモチーフケモカイン - 1(P09341)、C - X - Cモチーフケモカイン - 2(P19875)、およびC - X - Cモチーフケモカイン - 3(P19876)、マトリリシン(P09237)、インターロイキン - 2受容体 α 鎖(P01589)、インスリン様成長因子結合タンパク質3(P17936)、マクロファージコロニー刺激因子1(P09603)。

10

20

30

40

50

【0062】

本明細書で使用するマーカーに対する言及は、生体試料中に存在し、そのマーカー前駆体に由来し、かつ特異的結合アッセイにおいてその試料中におけるそのマーカーの存在の指標として検出するのに十分な長さである1つ以上のポリペプチドを表すことを意図する。イムノアッセイの場合、これは、典型的には、少なくとも8個のアミノ酸（典型的なエピトープの長さ）のポリペプチドを意味する。当業者は、タンパク質が、翻訳後に生物学的に活性のある「成熟」ポリペプチドにプロセッシングされると理解している。当業者は、特異的結合アッセイ（例えば、イムノアッセイ）から得られるシグナルは、1つ以上の結合種（例えば、抗体）とそれらの抗体が結合するのに必要なエピトープ（複数可）を含む標的生体分子（すなわち、検体）に由来するそれらのポリペプチドとの間で形成される複合体の結果であることも理解している。

10

【0063】

かかるアッセイは全長のバイオマーカーを検出することができ、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、このアッセイのシグナルは、実際は、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。例えば、C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、C-X-Cモチーフケモカイン-3の場合、十分な配列同一性が存在し、その結果、C-X-Cモチーフケモカイン1（P09341）、C-X-Cモチーフケモカイン2（P19875）、C-X-Cモチーフケモカイン3（P19876）のそれぞれを検出するアッセイを用いることができる。バイオマーカーの発現は、（ドットプロット、ウエスタンプロット、クロマトグラフ法、質量分析法などの）タンパク質測定および核酸測定（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することもできる。このリストは、限定するようには意図しない。好ましくは、本方法で使用するアッセイは成熟マーカーを検出し、可溶性タンパク質の場合には、分泌シグナル配列のないタンパク質を意味し、膜タンパク質であるマーカーの場合には、その可溶型を意味する。

20

【0064】

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

30

40

【0065】

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。

【0066】

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

50

。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。

【0067】

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。

10

【0068】

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。

【0069】

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

20

30

【0070】

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。

【0071】

マーカーアッセイ

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

40

50

d,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。

【0072】

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

【0073】

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

【0074】

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、ピオチン、ジゴキシゲニン、マルトース、オリゴヒスチジン、2,4-ジニトロベンゼン、フェニルヒ酸、ssDNA、dsDNAなど）によって間接的に検出され得る分子が含まれ得る。

【0075】

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、 α -ハロアシル、ピリジルジスルフィドは、チオール反応基である。マレイミド、アルキルおよびアリールハロゲン化物、

および α -ハロアシルはスルフヒドリル基と反応し、チオールエーテル結合を形成するが、ピリジ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。

【0076】

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

【0077】

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断片か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。

【0078】

アッセイにおける結合種として抗体にかわるものが当業でよく知られている。これらには、特定の標的の天然受容体、アプタマーなどが含まれる。アプタマーは特異的標的分子に結合するオリゴ核酸またはペプチド分子である。アプタマーは、通常、巨大ランダム配列のプールからそれらを選択することによって作製されるが、天然のアプタマーも存在する。修飾ヌクレオチドを含む高親和性アプタマーは、改善されたインビボ安定性または改善された送達特性などの改善された特性をリガンドに与える。かかる修飾の例として、リボースおよび/またはリン酸および/または塩基の位置での化学的置換が挙げられ、アミノ酸側鎖官能基を含んでもよい。例示的なアプタマーについては、例えば、Ostroff et al., J. Proteomics 73:649-66, 2010; DiGiusto et al., ChemBioChem 7:535-44, 2006; Miyakawa

a et al., RNA 14:1154-63, 2008; Charlton et al., Biochemistry 36:3018-26, 1997; Gold et al., Nature Precedings: hdl:10101/npre.2010.4538.1, 2010に記載されている。

【0079】

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

【0080】

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

【0081】

「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。

【0082】

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 et al., Science 249, 404-6, 1990; Scott and Smith, Science 249, 386-88, 1990; および Landerらの米国特許第5,571,698号明細書を参照されたい。ファージディスプレイ法の基本概念は、スクリーニングされるポリペプチドをコードするDNAとこのポリペプチドとの間の物理的結合の確立である。この物理的結合は、このポリペプチドをコードするファージゲノムを封入するカプシドの一部としてポリペプチドを提示するファージ粒子によってもたらされる。ポリペプチドとそれらの遺伝物質との間の物理的結合の確立は、異なるポリペプチドを有する非常に多数のファージの同時マスキングを可能

にする。標的に対する親和性を有するポリペプチドを提示するファージはこの標的に結合し、これらのファージを、この標的に対する親和性スクリーニングによって濃縮する。これらのファージから提示されるポリペプチドの同一性を、それらのそれぞれのゲノムから決定することができる。その後、これらの方法を用いて、所望の標的に対する結合親和性を有するとして同定されるポリペプチドを、常法により、大量に合成することができる。例えば、米国特許第6,057,098号明細書を参照されたい。これは、全ての表、図および特許請求の範囲を含めて、その全体が本明細書に組込まれる。

【0083】

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

【0084】

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。

【0085】

アッセイの相關

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

【0086】

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。

【0087】

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。

【0088】

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。

10

【0089】

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。

【0090】

20

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

【0091】

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。

30

【0092】

上記で論じたように、適切な検定は、これらの様々な尺度に関する以下の結果のうちの1つ以上を示し得る：0.5を超える、好ましくは少なくとも0.6、より好ましくは少なくとも0.7、さらにより好ましくは少なくとも0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、最も好ましくは少なくとも0.95の特異度、および0.2を超える、好ましくは0.3を超える、より好ましくは0.4を超える、さらにより好ましくは少なくとも0.5、さらにより好ましくは0.6、さらにより好ましくは0.7を超える、さらにより好ましくは0.8を超える、より好ましくは0.9を超える、最も好ましくは0.95を超える対応する感度；0.5を超える、好ましくは少なくとも0.6、より好ましくは少なくとも0.7、さらにより好ましくは少なくとも0.8、さらにより好ましくは少なくとも0.9、最も好ましくは少なくとも0.95の感度、および、0.2を超える、好ましくは0.3を超える、より好ましくは0.4を超える、さらにより好ましくは少なくとも0.5、さらにより好ましくは0.6、さらにより好ましくは0.7を超える、さらにより好ましくは0.8を超える、より好ましくは0.9を超える、最も好ましくは0.95を超える対応する特異度；少なくとも75%特異度と組み合わせて少なくとも75%の感度；0.5を超える、好ましくは少なくとも0.6、より好ましくは0.7、さら

40

50

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。

10

【0093】

追加の臨床的徴候を、本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの結果（複数可）と組み合わせてもよい。これらには、腎臓の状態と関連する他のバイオマーカーが含まれる。一般的なバイオマーカー名、続いてそのバイオマーカーまたはその親のSwiss-Prot登録番号を記載する以下のものが、例として含まれる：アクチン（P68133）、アデノシンデアミナーゼ結合タンパク質（DPP4、P27487）、 α -1-酸性糖タンパク質1（P02763）、 α -1-ミクログロブリン（P02760）、アルブミン（P02768）、アンジオテンシノゲナーゼ（Angiotensinogenase）（レニン、P00797）、アネキシンA2（P07355）、 β -グルクロニダーゼ（P08236）、 β -2-ミクログロブリン（P61679）、 β -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（proBNP、BNP-32、NTproBNP；P16860）、カルシウム結合タンパク質 β （S100- β 、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）、セルプラスミン（P00450）、クラスタリン（P10909）、補体C3（P01024）、システインリッチタンパク質（CYR61、O00622）、シトクロムC（P99999）、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、P05413）、脂肪酸結合タンパク質、肝臓（P07148）、フェリチン（軽鎖、P02793；重鎖、P02794）、フルクトース-1,6-ビスホスファターゼ（P09467）、GRO- α （CXCL1、（P09341）、成長ホルモン（P01241）、肝細胞増殖因子（P14210）、インスリン様成長ホルモンI（P01343）、免疫グロブリンG、免疫グロブリン軽鎖（ κ および λ ）、インターフェロン γ （P01308）、リゾチーム（P61626）、インターロイキン-1 α （P01583）、インターロイキン-2（P60568）、インターロイキン-4（P60568）、インターロイキン-9（P15248）、インターロイキン-12p40（P29460）、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（P32004）、乳酸脱水素酵素（P00338）、ロイシンアミノペプチダーゼ（P28838）、メブリンA- α サブユニット（Q16819）、メブリンA- β サブユニット（Q16820）、ミッドカイン（P21741）、MIP2- α （CXCL2、P19875）、MMP-2（P08253）、MMP-9（P14780）、ネトリン-1（O95631）、中性エンドペプチダーゼ（P08473）、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A6（P06703）、血清アミロイドP成分（P02743）、ナトリウム／水素交換アイソフォーム（NHE3、P48764）、スペルミン／スペルミンN1-アセチルトランスフェラーゼ（P21673）、TGF- β 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（O00206）、総タンパク質、尿細管間質性腎炎抗原（Q9UJW2）、ウロモジュリン（タム-ホースフォールタンパク質、P07

20

30

40

50

911)。

【0094】

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)、カルピンジンD28k(P05937)、シスタチンC(P01034)、F1FOATP分解酵素の8サブユニット(P03928)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(P19440)、GSTa(α -グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、P08263)、GSTpi(グルタチオン-S-トランスフェラーゼP、GSTクラス-pi、P09211)、IGFBP-1(P08833)、IGFBP-2(P18065)、IGFBP-6(P24592)、内在性膜タンパク質1(Itm1、P46977)、インターロイキン-6(P05231)、インターロイキン-8(P10145)、インターロイキン-18(Q14116)、IP-10(10kDaのインターフェロン- γ -誘導タンパク質、P02778)、IRPR(IFRD1、O00458)、イソバレリル-CoA脱水素酵素(IVD、P26440)、I-TAC/CXCL11(O14625)、ケラチン19(P08727)、Kim-1(A型肝炎ウイルス細胞受容体1、O43656)、L-アルギニン：グリシンアミジノトランスフェラーゼ(P50440)、レプチン(P41159)、リボカリン2(NGAL、P80188)、C-Cモチーフケモカイン2(P13500)、MIG(γ -インターフェロン誘導モノカインQ07325)、MIP-1a(P10147)、MIP-3a(P78556)、MIP-1 β (P13236)、MIP-1d(Q16663)、NAG(N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ、P54802)、有機イオン輸送体(OCT2、O15244)、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B(O14788)、P8タンパク質(O60356)、プラスミノゲン活性化因子阻害剤1(PAI-1、P05121)、ProANP(1-98)(P01160)、タンパク質ホスファターゼ1- β (PPI- β 、P62140)、RabGDI- β (P50395)、腎カリクレイン(Q86U61)、内在性膜タンパク質のRT1.B-1(α)鎖(Q5Y7A8)、可溶性腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1A(sTNFR-I、P19438)、可溶性腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1B(sTNFR-II、P20333)、メタロプロテアーゼ3の組織阻害剤(TIMP-3、P35625)、uPAR(Q03405)を、本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの結果(複数可)と組み合わせてもよい。

【0095】

本発明の腎臓損傷マーカーアッセイの結果(複数可)と組み合わせてもよい他の臨床的徴候には、人口学的情報(例えば、体重、性別、年齢、人種)、病歴(例えば、家族の病歴、手術の種類、動脈瘤、鬱血性心不全、子癇前症、子癇、真性糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、タンパク尿、腎不全、慢性肺疾患、急性肺損傷、HIV感染、体液量減少、低血圧症、ショック、もしくは敗血症など以前から存在する疾患；実際の薬物曝露または診断もしくは治療の目的のために対象に考慮される薬物曝露(急性腎不全と関連する一般的な腎毒性薬剤の限定されないリスト(出所：Critical Care Nephrology、第2版、編集：Ronco, Bellomo, Kellum、p169、表30-31、Saunders/Elsevier出版社)：アムホテリシンB、アンジオテンシン変換酵素阻害剤およびアンジオテンシン受容体遮断薬、カルシニューリン阻害剤、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)、放射線造影剤、アシクロビル、アミノグリコシド、カルバマゼピン、カルボプラチン、シドフォビル、シスプラチン、フォスカネット、イホスファミド、バンコマイシン、アロプリノール、セファロスポリン、シメチジン、シトシンアラビノシド、フロセミド、ペニシリン、フェニトイン、プロトンポンプ阻害剤、キノロン、リファンピシン、スルホンアミド、チアジド、インジナビル、メトトレキサート、スルホンアミド、トリアムテレン、クロピドグレル、ゲムシタピン、マイトマイシンC、キニーネ/キニジン、ラパマイシン、チクロピジン、デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン、免疫グロブリン、マンニトール、ショ糖)：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/NSTE

MIのTIMIリスクスコア、フラミンガムリスクスコア)、簡易化した急性生理学的スコア、Thakkarらのリスクスコア(J. Am. Soc. Nephrol. 16: 162 - 68, 2005)、Mehranら(J. Am. Coll. Cardiol. 44: 1393 - 99, 2004)、Wijeyesunderaら(JAMA 297: 1801 - 9, 2007)、GoldsteinとChawla(Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 5: 943 - 49, 2010)、またはChawlaら(Kidney Intl. 68: 2274 - 80, 2005));他の臨床的測定(尿の全タンパク質測定、糸球体濾過量、推定糸球体濾過量、尿生産率、血清もしくは血漿のクレアチニン濃度、腎乳頭抗原1(RPA1)測定、腎乳頭抗原2(RPA2)測定、尿クレアチニン濃度、ナトリウムの分画排泄率、尿ナトリウム濃度、血清もしくは血漿のクレアチニンに対する尿クレアチニンの比、尿比重、尿浸透圧、血漿の尿素窒素に対する尿の尿素窒素の比、クレアチニンに対する血漿BUNの比、および/または尿ナトリウム/(尿クレアチニン/血漿クレアチニン))として計算される腎不全の指標が含まれる。腎臓損傷マーカーアッセイの結果(複数可)と組み合わせてもよい腎機能の他の尺度は、本明細書の以下に、およびHarrison's Principles of Internal Medicine, 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。

【0096】

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。

【0097】

急性腎不全の診断

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

【0098】

【数1】

$$GFR = \text{尿中濃度} \times \text{尿流量} / \text{血漿濃度}$$

【0099】

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 - 100ml/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。

【0100】

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 G F R 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。

【0101】

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 ($U_{Cr} \times V$) 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、

【0102】

【数2】

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

10

数学的に表される。

【0103】

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。

【0104】

【数3】

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

20

【0105】

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、 $ml / \text{分} / 1.73 m^2$ として表される。ほとんどの成人は、 $1.7 (1.6 \sim 1.9)$ 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。

【0106】

【数4】

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

30

【0107】

(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。

40

【0108】

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

50

づく R I F L E 分類を患者に割り当てる： $< 35 \text{ mL/h}$ （リスク）、 $< 21 \text{ mL/h}$ （損傷）または $< 4 \text{ mL/h}$ （不全）。

【0109】

治療計画の選択

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

【0110】

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。

【0111】

実施例

実施例 1

造影剤腎症試料の収集

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

試験対象患者基準

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。

【0112】

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（10 mL）および尿試料（10 mL）をそれぞれの患者から収集する。その後、血液および尿の試料を、インデックス造影手順の間、最後の造影剤投与後4（±0.5）、8（±1）、24（±2）、48（±2）、および72（±2）時間の時点で収

集する。血液を、直接的な静脈穿刺により、または既存の大腿鞘、中心静脈ライン、末梢の静脈ラインもしくはヘップロック (hep-lock) などの他に利用可能な静脈アクセスにより収集する。これらの研究の血液試料を、臨床現場で血漿まで処理し、凍結させ、Astute Medical, Inc., 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。

【0113】

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、それぞれの患者の状態を、さらなる血清および尿のクレアチニン測定、透析の必要性、入院状態、および (死亡を含む) 有害な臨床予後に関して、30日間診断する。

10

【0114】

造影剤投与に先立って、それぞれの患者に、以下の評価に基づくリスクを割り当てる：収縮期血圧80 mmHg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 mLごとに1ポイント；1.5 g/dLを超える血清クレアチニンレベル = 4ポイントまたは推定GFR 40 - 60 mL / 分 / 1.73 m² = 2ポイント、20 - 40 mL / 分 / 1.73 m² = 4ポイント、20 mL / 分 / 1.73 m² 未満 = 6ポイント。割り当てられるリスクは以下のものである：CINまたは透析のリスク：5以下の合計ポイント = CINのリスク - 7.5%、透析のリスク - 0.04%；6 - 10の合計ポイント = CINのリスク - 14%、透析のリスク - 0.12%；11 - 16の合計ポイント = CINのリスク - 26.1%、透析のリスク - 1.09%；16を超える合計ポイント = CINのリスク - 57.3%、透析のリスク - 12.8%。

20

【0115】

実施例2

心臓外科試料の収集

この資料収集研究の目的は、心臓血管手術 (腎臓機能に潜在的に損傷を与えると知られる手術) を受ける前後の、患者の血漿および尿の試料ならびに臨床データを収集することである。かかる手術を受ける約900人の成人を登録する。この研究に登録するためには、それぞれの患者は以下の試験対象患者基準の全てを満たさなければならない、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：

30

試験対象患者基準

18歳以上の男性および女性であること；

心臓血管手術を行うこと；

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

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

40

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；

50

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。

【0116】

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

10

【0117】

実施例3

急性疾患の対象の試料の収集

この研究の目的は、急性疾患の患者の試料を収集することである。少なくとも48時間の間、ICUにいたことが期待される約900人の成人を登録する。この研究に登録するためには、それぞれの患者は以下の試験対象患者基準の全てを満たさなければならず、かつ以下の試験対象除外基準のいずれも満たしてはいけない：

試験対象患者基準

20

18歳以上の男性および女性であること；

研究集団1：以下の少なくとも1つを有する約300人の患者：

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

敗血症；

研究集団2：以下の少なくとも1つを有する約300人の患者：

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

登録の24時間以内の造影剤の曝露；

30

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；

試験対象除外基準

40

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。

50

【0118】

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)をそれぞれの患者から収集する。その後、血液および尿の試料を、(適用できる場合)造影剤投与後4(±0.5)および8(±1)時間の時点で、登録後12(±1)、24(±2)、および48(±2)時間の時点で、ならびにその後、患者が入院中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-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。

10

【0119】

実施例4

外見上健康そうである提供者および慢性疾患患者の試料

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

20

【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、慢性疾患診断(複数可)、現在の投薬ならびに既往手術を有する個々の提供者についての症例報告を提供した。

30

【0121】

実施例5

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)(上記の実施例3)の患者を以下の分析において用いた。それぞれの患者をRIFL判定基準によって決定するように、登録後10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。EDTA抗凝固処理血液試料(10mL)および尿試料(25~30mL)を登録時、造影剤投与後4(±0.5)および8(±1)(該当する場合)、登録後12(±1)、24(±2)、および48(±2)時間の時点、その後、対象が入院している間毎日、最高で7日~14日にそれぞれの患者から収集した。結合タンパク質アグリカンに基づく結合アッセイであるヒアルロン酸を除いて、マーカーを、収集した尿試料および血液試料の血漿成分において、市販のアッセイ試薬を用いて、標準的な免疫測定法によりそれぞれ測定した。

40

【0122】

【表 2】

マーカー	アッセイ名／供給メーカー
ヒアルロン酸	エシエロン社 ヒアルロン酸酵素結合免疫吸着アッセイキット、カタログ番号K1200
好中球エラストーゼ (ELANE)	Hycult/Cell Sciences 社 好中球エラストーゼ用Elisaキット、カタログ番号HK319
インターロイキン-1 β (IL-1 β)	MSD ⁺⁺ Proinflamm 9-IL-1 96-Well MULTI-ARRAY (登録商標) およびMULTI-SPOT (登録商標) ヒトサイトカインアッセイ: ベースキット、カタログ番号K11007C-2
インターロイキン-11 (IL-11)	MP社 Lmx ⁺ MP63K 9プレックス-IL-11 ヒトサイトカイン/ケモカインパネルIII、カタログ番号MPXHCYP3-63K
C-X-Cモチーフケモカイン6 (GCP-2)	MP社 Lmx MP63K 9プレックス-CXCL6 (GCP2) ヒトサイトカイン/ケモカインパネルIII、カタログ番号MPXHCYP3-63K
マクロファージコロニー刺激因子1 (CSF-1)	MP社 Lmx MP63K 9プレックス-M-CSF ヒトサイトカイン/ケモカインパネルIII、カタログ番号MPXHCYP3-63K
細胞間接着分子1 (ICAM-1)	MP社 Lmx HNGD3-36K-7プレックス-sICAM-1 ヒト神経変性疾患パネル3キット 96ウェルプレートアッセイ、カタログ番号HNDG3-36K
カテプシンD	MP社 Lmx HNGD3-36K-7プレックス-カテプシンD ヒト神経変性疾患パネル3キット 96ウェルプレートアッセイ、カタログ番号HNDG3-36K
C-X-Cモチーフケモカイン-1、C-X-Cモチーフケモカイン-2、およびC-X-Cモチーフケモカイン-3 (CXCL-1、CXCL-2、CXCL-3)	MP社 Lmx MP60K-21プレックス-GRO ヒトサイトカイン/ケモカインキット 96ウェルプレートアッセイ、カタログ番号MPXHCYTO-60K
インターロイキン-2受容体 α 鎖 (IL2Ra)	MP社 Lmx MP60K-21プレックス-sIL-2Ra ヒトサイトカイン/ケモカイン96ウェルプレートアッセイ、カタログ番号MPXHCYTO-60K
免疫グロブリンA (IgA)	MP社 Lmx MP HGAM 6プレックス-IgA ヒト免疫グロブリンアイソタイピングキット96ウェルプレートアッセイ、カタログ番号HGAM-301
免疫グロブリンG1 (IgG1)	MP社 Lmx MP HGAM 6プレックス-IgG1 ヒト免疫グロブリンアイソタイピングキット96ウェルプレートアッセイ、カタログ番号HGAM-301
免疫グロブリンG2 (IgG2)	MP社 Lmx MP HGAM 6プレックス-IgG2 ヒト免疫グロブリンアイソタイピングキット96ウェルプレートアッセイ、カタログ番号HGAM-301
α -1抗トリプシン (A1AT)	MP社 Lmx HNDG2-36K 4プレックス- α 1抗トリプシン ヒト神経変性疾患パネル2キット、カタログ番号HNDG2-36K

10

20

30

40

メーカー	アッセイ名／供給メーカー
C-Cモチーフケモカイン13 (MCP-4)	MP社 Lmx MP 62K-23プレックス-MCP-4 ヒトサイトカイン／ケモカインパネルII、カタログ番号MPXHCYP2-62K
C-Cモチーフケモカイン24 (エオタキシ-2)	MP社 Lmx MP 62K-23プレックス-エオタキシ-2 ヒトサイトカイン／ケモカインパネルII、カタログ番号MPXHCYP2-62K
インスリン様成長因子結合タンパク質7 (IGFBP7)	MP社 Lmx HIGFBP-53K-プレックス B-3プレックス-IGFBP-7 ヒトIGF結合タンパク質 (IGFBP) パネルキット、カタログ番号HIGFBP-53K
インスリン様成長因子結合タンパク質3 (IGFBP3)	MP社 Lmx HIGFBP-53K-プレックス B-3プレックス-IGFBP-3 ヒトIGF結合タンパク質 (IGFBP) パネルキット、カタログ番号HIGFBP-53K
メタロプロテアーゼ阻害剤2 (TIMP2)	RND Lmx TIMP-2 ヒトTIMPマルチプレックスキット、カタログ番号LKT003
マトリリシン (MMP-7)	RND Lmx MMP 3プレックス尿-MMP-7 ヒトMMP 多検体プロファイリングベースキット、カタログ番号LMP000
血清アミロイドP成分 (SAP)	EMD Lmx CVD5-SAP BeadPlex (登録商標) ヒトCVDパネル5 (急性期)、カタログ番号BPHCVD05-8
β -2-糖タンパク質1 (ApoH)	EMD Lmx CVD1-APOH BeadPlex (登録商標) ヒトCVDパネル1 (アポリポタンパク質)、カタログ番号BPHCVD01-7
肝細胞増殖因子 (HGF)	MSD社 ヒトHGF カタログ番号N05CA-1
腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B (オステオプロテジェリン、OPGN)	MSC社 ヒトオステオプロテジェリン カタログ番号N05CA-1

10

20

30

+ LMXは、ルミネックス (Luminex) イムノアッセイプラットフォームでのアッセイの実行を示す。

++MSDは、Meso Scale Discovery社製イムノアッセイプラットフォームでのアッセイの実行を示す。

供給メーカーリスト：

EMD: EMD Chemicals Inc., 480 South Democrat Road, Gibbstown, NJ 08027

MSD: Meso Scale Discovery, 9238 Gaither Road, Gaithersburg, Maryland 20877

MP: Millipore Inc., 290 Concord Road, Billerica, MA 01821

RND: R&D Systems, Inc., 614 McKinley Place NE Minneapolis, MN 55413

Echelon: Echelon Biosciences Inc., 675 Arapleen Drive, Suite 302, Salt Lake City, UT 84108

Hycult: Hycult Biotech Inc., 600 West Germantown Pike, Suite 400, Plymouth Meeting, PA 1946

40

50

【 0 1 2 3 】

濃度は、以下のとおりに報告された：ヒアルロン酸 - ng / mL 、免疫グロブリン A - ng / mL 、免疫グロブリン G 1 - ng / mL 、免疫グロブリン G 2 - ng / mL 、インスリン様成長因子結合タンパク質 7 - ng / mL 、 α - 1 抗トリプシン - ng / mL 、血清アミロイド P 成分 - ng / mL 、メタロプロテアーゼ阻害剤 2 - pg / mL 、肝細胞増殖因子 - pg / mL 、 β - 2 - 糖タンパク質 1 - ng / mL 、インターロイキン - 1 β - pg / mL 、好中球エラスターゼ - ng / mL 、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B - pg / mL 、インターロイキン - 1 1 - pg / mL 、細胞間接着分子 1 - pg / mL 、カテプシン D - pg / mL 、C - C モチーフケモカイン 2 4 - pg / mL 、C - X - C モチーフケモカイン 6 - pg / mL 、C - C モチーフケモカイン 1 3 - pg / mL 、C - X - C モチーフケモカイン - 1 - pg / mL 、C - X - C モチーフケモカイン - 2 - pg / mL 、および C - X - C モチーフケモカイン - 3 - pg / mL 、マトリリシン - pg / mL 、インターロイキン - 2 受容体 α 鎖 - pg / mL 、インスリン様成長因子結合タンパク質 3 - ng / mL 、ならびにマクロファージコロニー刺激因子 1 - pg / mL 。濃度が、前述のアッセイを用いて A K I との関連で対照の対象に対して減少する α - 1 抗トリプシンを除いて、全てのマーカーの濃度は、前述のアッセイを用いて A K I との関連で対照の対象に対して増加した。

【 0 1 2 4 】

以下の表のそれぞれの概論で記載するように 2 つのコホートを定義した。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、「A K I ステージの前」という時点は、試料を収集する時点を表す。例えば、2 つのコホートとして 0 対 R、I、F を使用する「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 2 5 】

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

【 0 1 2 6 】

個々のマーカーアッセイ結果を組み合わせ、以下に示す単一結果を提供し、この単一結果を標準的な統計法を用いて個々のバイオマーカーとして扱った。マーカー結果を組み合わせる 2 つの例示的な方法を以下の表に示す。1 つ目は、以下の表で「プロダクトモデル」と呼ばれ、「 $\times$ （掛け算）」および「 $/$ （割り算）」などの算術演算子をそれらの普通の意味で用い、測定したマーカーレベルを組み合わせた。2 番目は、以下の表で「ロジスティック回帰モデル」と呼ばれ、公知のロジスティック回帰法を用いた。ロジスティック回帰は、本明細書に示した「病気」「無病」の二分法などの二進法の結果を有するモデルとして広く用いられている方法である。この方法を以下に簡単に記載し、完全な処理は文献で見つけることができる。用いたモデルは以下である。

【 0 1 2 7 】

【 数 5 】

$$\Pi_i(y_i = 1|x_i) = \frac{e^{\alpha + \beta x_i}}{1 + e^{\alpha + \beta x_i}}$$

【 0 1 2 8 】

このモデルで、 x および β はベクトルであり、 x は異なる観測可能なものまたは検体値を表し、 $y_i = 1$ は疾患状態を示し、 Π_i は x_i に与えられる i 番目の場合に対するこの状態のモデル確率である。それぞれの試料のパネル値は Π_i である。対数オッズまたはロジットは以下である。

10

【 0 1 2 9 】

【 数 6 】

$$\text{logit} = \ln \left[\frac{\Pi_i(y_i = 1|x_i)}{1 - \Pi_i(y_i = 1|x_i)} \right] = \alpha + \beta x_i$$

【 0 1 3 0 】

真の結果を観察する確率として p_i を定義する。

【 0 1 3 1 】

【 数 7 】

$$p_i = \left\{ \begin{array}{ll} \Pi_i(y_i = 1|x_i) & \text{病気の場合} \\ 1 - \Pi_i(y_i = 1|x_i) & \text{無病の場合} \end{array} \right\}$$

20

【 0 1 3 2 】

尤度関数は真の結果を観察する確率の積であり、したがって、対数尤度 (LL) は以下である。

【 0 1 3 3 】

【 数 8 】

$$LL = \ln(L(\alpha, \beta)) = \sum \ln(p_i)$$

30

【 0 1 3 4 】

このモデルに最も適するパラメータ α および β をを見つけるために、負の対数尤度 (-LL) を最小化する。この最小化を、Levenberg-Marquardt 法 (Numerical Recipes The Art of Scientific Computing, Third Edition, Cambridge University Press, 2007) を用いて実行した。それぞれのパラメータの初期点は 0 である。

【 0 1 3 5 】

2つの枝分かれモデルの適合を比較するために一般的に用いられる統計値は尤度比検定である。この統計値または逸脱は、2つのモデルの負の対数尤度 (-2LL) の2倍の差であり、漸近的にこれらのモデル間の自由度の数 (検体の数) における変化に等しいDFを有する χ^2 分布である。p値をこの統計値から計算する。帰無仮説は、ロジスティックモデルが普遍モデル (0に向かう β) ほど異ならず、尤度比検定を用いるそれぞれのモデルに対して検定する。「モデルp値」を帰無仮説が真である確率として定義する。普遍モデルについては、 α および -2LL の閉形式解を求めることができる。それは、データセット中の病気の試料数 (#D) および無病の試料数 (#ND) の関数である。

40

【 0 1 3 6 】

【数 9】

$$\alpha = \ln\left(\frac{\#D}{\#ND}\right)$$

$$-2LL = -2 * [\#ND \ln(1 - \Pi) + \#D \ln(\Pi)]$$

ここで、 $\Pi = \frac{\#D}{(\#ND + \#D)}$

【0137】

コホート1とコホート2とを区別する能力を、ROC解析を用いて調べた。標準誤差を、Hanley, J. A., and McNeil, B. J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology (1982) 143: 29 - 36に記載されているように計算した。p値を、両側Z検定を用いて計算し、以下の表1～12にp<0.05の場合は「-」、p=0.05の場合は「+」として報告する。表1～12に報告する全てのパネルを計算すると、「対照」と比較して「疾患」の値は増加する。

10

【0138】

表に報告した比較は以下のとおりである。

A：コホート1（RIFLEステージ0を超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におけるマーカーレベルの比較。

20

B：コホート1（RIFLEステージ0またはRを超えて進行しなかった患者）から収集した尿試料、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におけるマーカーレベルの比較。

C：コホート1（RIFLEステージ0、R、またはIを超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（RIFLEステージFに進行する対象）において対象がRIFLEステージIに達する0、24時間、および48時間前の時点で収集した尿試料におけるマーカーレベルの比較。

D：コホート1（RIFLEステージ0を超えて進行しなかった患者）から収集した尿試料における最高マーカーレベルならびに登録時からステージFに達する0時間、24時間、および48時間前の間にコホート2の対象から収集した尿試料における最大値の比較。

30

E：コホート1（48時間以内にRIFLEステージ0またはRを超えて進行しなかった患者）から収集した登録尿試料およびコホート2（48時間以内にRIFLEステージIまたはFに達する対象）から収集した登録尿試料におけるマーカーレベルの比較。すでにRIFLEステージIまたはFにいる患者の登録試料は、コホート2に含めた。

【0139】

【表 3】

表 1：例示的な 2 つのマーカーパネルの有意性；プロダクトモデル； $p < 0.05$ の場合「－」
 および $p \geq 0.05$ の場合「＋」

		AKIステージの24時間前												
		s C r				s C r__UO				UO				
		分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
カテプシンD×メタロ プロテアーゼ阻害剤2	1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インター ロイキン-11	2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフケモカ イン13×メタロプロ テアーゼ阻害剤2	3		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インターロイキン-1 1×メタロプロテアー ゼ阻害剤2	4		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× 免疫グロブリンG2	5		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×免疫グ ロブリンG1	6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフケモカ イン13×肝細胞増殖 因子	7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× C-X-Cモチーフケ モカイン6	8		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×イ ンターロイキン-1β	9		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× C-Cモチーフケモカ イン24	10		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸/(α-1 抗トリプシン)	11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×C -Cモチーフケモカイ ン24	12		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× 免疫グロブリンA	13		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンG1× メタロプロテアーゼ阻 害剤2	14		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×C -X-Cモチーフケモ カイン6	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		分析	AKIステージの24時間前											
			s C r				s C r ― U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
好中球エラスターゼ／ (α－1抗トリプシン)	16		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×β－2 －糖タンパク質1	17		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分 ／(α－1抗トリプシン)	18		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×カ テプシンD	19		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× β－2－糖タンパク質 1	20		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分 ×インスリン様成長因 子結合タンパク質7	21		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×メタロ プロテアーゼ阻害剤2	22		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C－X－Cモチーフケ モカイン（－1、－2、 －3）×メタロプロテア ーゼ阻害剤2	23		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンA／(α －1抗トリプシン)	24		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× メタロプロテアーゼ阻 害剤2	25		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× 肝細胞増殖因子	26		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×免疫グ ロブリンA	27		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×免 疫グロブリンA	28		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球 エラスターゼ	29		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× C－X－Cモチーフケ モカイン（－1、－2、 －3）	30		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× カテプシンD	31		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メタロプロテアーゼ阻 害剤2×肝細胞増殖因	32		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

			AKIステージの24時間前											
			s C r				s C r _ U O				U O			
			分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C
	パネル 番号													
子														
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7	33		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分×メタロプロテアーゼ阻害剤2	34		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンA×メタロプロテアーゼ阻害剤2	35		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分	36		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7/(α-1抗トリプシン)	37		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2	38		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分	39		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	40		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7	41		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×C-X-Cモチーフケモカイン(-1、-2、-3)	42		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンG1	43		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子	44		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝細胞増殖因子×(α-1抗トリプシン)	45		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×インターロイキン-11	46		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1×インスリン様成長	47		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

			AKIステージの24時間前												
			s C r				s C r __U O				U O				
			分 析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号														
因子結合タンパク質7															
β - 2 - 糖タンパク質 1 ×メタロプロテアー ゼ阻害剤 2	48		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×C - C モチーフケモカイン 1 3	49		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 × C - X - Cモチーフケモ カイン (- 1、- 2、- 3)	50		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 × C - Cモチーフケモカ イン 1 3	51		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

【0140】

【表 4】

表 2：例示的な 2 つのマーカーパネルの有意性；ロジスティック回帰モデル； $p < 0.05$ の場合「-」および $p \geq 0.05$ の場合「+」

		AKIステージの24時間前												
		分析	sCr				sCr_UO				UO			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
カテプシンD；メタロ プロテアーゼ阻害剤2	1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；インタ ーロイキン-11	2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフケモカ イン13；メタロプロ テアーゼ阻害剤2	3		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インターロイキン-1 1；メタロプロテアー ゼ阻害剤2	4		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ； 免疫グロブリンG2	5		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；免疫グ ロブリンG1	6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフケモカ イン13；肝細胞増殖 因子	7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ； C-X-Cモチーフケ モカイン6	8		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7；イ ンターロイキン-1β	9		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ； C-Cモチーフケモカ イン24	10		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；(α-1 抗トリプシン)	11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7；C -Cモチーフケモカイ ン24	12		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ； 免疫グロブリンA	13		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンG1； メタロプロテアーゼ阻 害剤2	14		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7；C -X-Cモチーフケモ カイン6	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		分析	AKIステージの24時間前											
			s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
好中球エラスターゼ ; (α-1 抗トリプシン)	16		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; β-2 -糖タンパク質 1	17		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイド P 成 分 ; (α-1 抗トリプシ ン)	18		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 ; カ テプシン D	19		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; β-2 -糖タンパク質 1	20		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイド P 成 分 ; インスリン様成長 因子結合タンパク質 7	21		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; メタロ プロテアーゼ阻害剤 2	22		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-X-Cモチーフケ モカイン (-1、-2、 -3) ; メタロプロテア ーゼ阻害剤 2	23		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリン A ; (α -1 抗トリプシン)	24		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; メタロプロテアーゼ阻 害剤 2	25		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; 肝細胞増殖因子	26		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; 免疫グ ロブリン A	27		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 ; 免 疫グロブリン A	28		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; 好中球 エラスターゼ	29		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; C-X-Cモチーフケ モカイン (-1、-2、 -3)	30		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; カテプシン D	31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メタロプロテアーゼ阻 害剤 2 ; 肝細胞増殖因	32		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

			AKIステージの24時間前											
			s C r				s C r _ U O				U O			
			分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C
	パネル 番号													
子														
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7	33		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分；メタロプロテアーゼ阻害剤2	34		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンA；メタロプロテアーゼ阻害剤2	35		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；血清アミロイドP成分	36		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；(α-1抗トリプシン)	37		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；メタロプロテアーゼ阻害剤2	38		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；血清アミロイドP成分	39		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	40		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質7	41		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；C-X-Cモチーフケモカイン(-1、-2、-3)	42		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；免疫グロブリンG1	43		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；肝細胞増殖因子	44		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
肝細胞増殖因子；α-1抗トリプシン)	45		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-11	46		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1；インスリン様成長	47		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
因子結合タンパク質7														
β -2-糖タンパク質1；メタロプロテアーゼ阻害剤2	48		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；C-Cモチーフケモカイン13	49		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；C-X-Cモチーフケモカイン（-1、-2、-3）	50		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；C-Cモチーフケモカイン13	51		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

【 0 1 4 1 】

【表 5】

表 3 : 例示的な 2 つのマーカーパネルの有意性、分析 E ; プロダクトモデル

	パネル 番号	分析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
カテプシン D × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	1		-	-	-
ヒアルロン酸 × インターロイキン-1 1	2		-	-	-
C-C モチーフケモカイン 1 3 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	3		-	-	-
インターロイキン-1 1 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	4		-	-	-
好中球エラスターゼ × 免疫グロブリン G 2	5		-	-	-
ヒアルロン酸 × 免疫グロブリン G 1	6		-	-	-
C-C モチーフケモカイン 1 3 × 肝細胞増殖因子	7		-	-	-
好中球エラスターゼ × C-X-C モチーフケモカイン 6	8		+	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × インターロイキン-1 β	9		-	-	-
好中球エラスターゼ × C-C モチーフケモカイン 2 4	10		-	-	-
ヒアルロン酸 / (α -1 抗トリプシン)	11		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C-C モチーフケモカイン 2 4	12		-	-	-
好中球エラスターゼ × 免疫グロブリン A	13		+	-	-
免疫グロブリン G 1 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	14		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C-X-C モチーフケモカイン 6	15		-	-	-
好中球エラスターゼ / (α -1 抗トリプシン)	16		-	-	-
ヒアルロン酸 × β -2-糖タンパク質 1	17		-	-	-
血清アミロイド P 成分 / (α -1 抗トリプシン)	18		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × カテプシン D	19		-	-	-
好中球エラスターゼ × β -2-糖タンパク質 1	20		-	-	-
血清アミロイド P 成分 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	21		-	-	-
ヒアルロン酸 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	22		-	-	-
C-X-C モチーフケモカイン (-1、-2、-3) × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	23		-	-	-
免疫グロブリン A / (α -1 抗トリプシン)	24		-	-	-
好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ	25		-	-	-

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
	パネル 番号				
阻害剤 2					
好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子	26		-	-	-
ヒアルロン酸×免疫グロブリン A	27		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 免疫グロブリン A	28		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ	29		+	-	-
好中球エラスターゼ×C-X-Cモチーフ ケモカイン (-1、-2、-3)	30		-	-	-
好中球エラスターゼ×カテプシン D	31		+	-	-
メタロプロテアーゼ阻害剤 2 ×肝細胞増殖 因子	32		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合 タンパク質 7	33		-	-	-
血清アミロイド P 成分×メタロプロテアー ゼ阻害剤 2	34		-	-	-
免疫グロブリン A ×メタロプロテアーゼ阻 害剤 2	35		-	-	-
好中球エラスターゼ×血清アミロイド P 成 分	36		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α -1 抗トリプシン)	37		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	38		-	-	-
ヒアルロン酸×血清アミロイド P 成分	39		-	-	-
好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体 スーパーファミリーメンバー 1 1 B	40		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因 子結合タンパク質 7	41		-	-	-
ヒアルロン酸×C-X-Cモチーフケモカ イン (-1、-2、-3)	42		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 免疫グロブリン G 1	43		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 肝細胞増殖因子	44		-	-	-
肝細胞増殖因子×(α -1 抗トリプシン)	45		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × インターロイキン-1 1	46		-	-	-
β -2-糖タンパク質 1 ×インスリン様成 長因子結合タンパク質 7	47		-	-	-
β -2-糖タンパク質 1 ×メタロプロテア ーゼ阻害剤 2	48		-	-	-
ヒアルロン酸×C-Cモチーフケモカイン 1 3	49		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C-X-Cモチーフケモカイン (-1、-2、	50		-	-	-

10

20

30

40

			sCr	sCr_U0	U0
		分析	E	E	E
	パネル 番号				
－ 3)					
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C－Cモチーフケモカイン 1 3	51		－	－	－

【 0 1 4 2 】

【表 6】

表 4：例示的な 2 つのマーカーパネルの有意性、分析 E；ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$ の場合「-」および $p \geq 0.05$ の場合「+」

	パネル 番号	分析	sCr	sCr_U 0	U0
			E	E	E
カテプシン D；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	1		-	-	-
ヒアルロン酸；インターロイキン-11	2		-	-	-
C-Cモチーフケモカイン 13；メタロプロ テアーゼ阻害剤 2	3		-	-	-
インターロイキン-11；メタロプロテアー ゼ阻害剤 2	4		-	-	-
好中球エラスターゼ；免疫グロブリン G 2	5		-	-	-
ヒアルロン酸；免疫グロブリン G 1	6		-	-	-
C-Cモチーフケモカイン 13；肝細胞増殖 因子	7		-	-	-
好中球エラスターゼ；C-X-Cモチーフケ モカイン 6	8		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7；イ ンターロイキン-1 β	9		-	-	-
好中球エラスターゼ；C-Cモチーフケモカ イン 24	10		-	-	-
ヒアルロン酸；(α -1 抗トリプシン)	11		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7；C -Cモチーフケモカイン 24	12		-	-	-
好中球エラスターゼ；免疫グロブリン A	13		+	-	-
免疫グロブリン G 1；メタロプロテアーゼ阻 害剤 2	14		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7；C -X-Cモチーフケモカイン 6	15		-	-	-
好中球エラスターゼ；(α -1 抗トリプシン)	16		-	-	-
ヒアルロン酸； β -2-糖タンパク質 1	17		-	-	-
血清アミロイド P 成分；(α -1 抗トリプシ ン)	18		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7；カ テプシン D	19		-	-	-
好中球エラスターゼ； β -2-糖タンパク質 1	20		-	-	-
血清アミロイド P 成分；インスリン様成長因 子結合タンパク質 7	21		-	-	-
ヒアルロン酸；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	22		-	-	-
C-X-Cモチーフケモカイン(-1、-2、 -3)；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	23		-	-	-
免疫グロブリン A；(α -1 抗トリプシン)	24		-	-	-
好中球エラスターゼ；メタロプロテアーゼ阻 害剤 2	25		-	-	-

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_U 0	UO
			E	E	E
	パネル 番号				
好中球エラスターゼ；肝細胞増殖因子	26		-	-	-
ヒアルロン酸；免疫グロブリンA	27		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；免疫グロブリンA	28		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ	29		-	-	-
好中球エラスターゼ；C-X-Cモチーフケモカイン（-1、-2、-3）	30		-	-	-
好中球エラスターゼ；カテプシンD	31		-	-	-
メタロプロテアーゼ阻害剤2；肝細胞増殖因子	32		-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7	33		-	-	-
血清アミロイドP成分；メタロプロテアーゼ阻害剤2	34		-	-	-
免疫グロブリンA；メタロプロテアーゼ阻害剤2	35		-	-	-
好中球エラスターゼ；血清アミロイドP成分	36		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；（ α -1抗トリプシン）	37		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；メタロプロテアーゼ阻害剤2	38		-	-	-
ヒアルロン酸；血清アミロイドP成分	39		-	-	-
好中球エラスターゼ；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	40		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質7	41		-	-	-
ヒアルロン酸；C-X-Cモチーフケモカイン（-1、-2、-3）	42		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；免疫グロブリンG1	43		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；肝細胞増殖因子	44		-	-	-
肝細胞増殖因子；（ α -1抗トリプシン）	45		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-11	46		-	-	-
β -2-糖タンパク質1；インスリン様成長因子結合タンパク質7	47		-	-	-
β -2-糖タンパク質1；メタロプロテアーゼ阻害剤2	48		-	-	-
ヒアルロン酸；C-Cモチーフケモカイン13	49		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；C-X-Cモチーフケモカイン（-1、-2、-3）	50		-	-	-

10

20

30

40

			sCr	sCr_U 0	U0
			分析	E	E
	パネル 番号				
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; C ーCモチーフケモカイン 1 3	51		-	-	-

【 0 1 4 3 】

【表 7】

表 5 : 例示的な 2 つのマーカパネルの有意性 ; プロダクトモデル、 $p < 0.05$ の場合「-」
 および $p \geq 0.05$ の場合「+」

		分析	分析による有意性パネル(0.05より低いか、またはそれに等しいP値)。パネル番号は表1に記載したとおりである。
sCr	AK I ス テ ー ジ の 0 時 間 前	A	4, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 24, 34, 36, 37, 43, 45, 46, 50
		B	1, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 23, 24, 27, 28, 30, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 50
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	AK I ス テ ー ジ の 4 8 時 間 前	A	
		B	1, 3, 4, 7, 11, 12, 14, 18, 19, 21, 23, 24, 28, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 50, 51
		C	1, 7, 11, 12, 17, 18, 19, 21, 22, 28, 32, 33, 34, 37, 38, 39, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
sCr_UO	AK I ス テ ー ジ の 0 時 間 前	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	AK I ス テ ー ジ の 4 8 時 間 前	A	6, 7, 11, 18, 22, 26, 32, 33, 44, 45
		B	1, 3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 50, 51
		C	19, 21, 28, 44
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
UO	AK I ス テ ー ジ の 0 時 間 前	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45,

10

20

30

40

		分 析	分析による有意性パネル(0.05より低いか、またはそれに等しいP値)。パネル番号は表1に記載したとおりである。
			46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	AK I ス テ ー ジ の 4 8 時 間 前	A	6, 7, 9, 11, 17, 26, 27, 32, 33, 42, 44, 45, 49
		B	1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	28
		D	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

【 0 1 4 4 】

【表 8】

表 6 : 例示的な 2 つのマーカーパネルの有意性 ; ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$ の場合「-」および $p \geq 0.05$ の場合「+」

		分析	分析による有意性パネル(0.05より低いか、またはそれに等しいP値)。パネル番号は表2に記載したとおりである。
sCr	AKIステージの0時間前	A	1, 4, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 24, 28, 31, 33, 34, 36, 37, 39, 42, 45, 46, 51
		B	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 42, 43, 45, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	AKIステージの48時間前	A	8, 9, 16, 46
		B	1, 5, 9, 11, 16, 18, 19, 21, 24, 25, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 44, 45
		C	1, 5, 7, 9, 18, 19, 20, 21, 25, 31, 32, 34, 36, 39, 40, 41, 44, 45, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
sCr_UO	AKIステージの0時間前	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
	AKIステージの48時間前	A	2, 4, 6, 7, 11, 17, 22, 26, 27, 29, 32, 33, 39, 42, 44, 45, 49
		B	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	2, 4, 9, 12, 13, 15, 19, 21, 28, 33, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 46, 47, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
UO	AKIステージの0時間前	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

10

20

30

40

		分析	分析による有意性パネル(0.05より低い、またはそれに等しいP値)。パネル番号は表2に記載したとおりである。
		C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 50, 51
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		A	2, 6, 7, 11, 17, 22, 26, 27, 29, 32, 33, 39, 40, 42, 44, 45, 49
	AKI ステー ジの4 8時間 前	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51
		C	12, 13, 28, 35, 38, 46, 47
		D	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51

【 0 1 4 5 】

【表 9】

表 7：例示的な 3 つのマーカーパネルの有意性；プロダクトモデル、 $p < 0.05$ の場合
「-」 および $p \geq 0.05$ の場合「+」

	パネル 番号	分 析	A K I ステージの 2 4 時間前											
			s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
好中球エラスターゼ× ヒアルロン酸×インタ ーロイキン-11	1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
マクロファージコロニ ー刺激因子 1 × 好中球 エラスターゼ / (α- 1 抗トリプシン)	2		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイド P 成分 × 好中球エラスターゼ × C-C モチーフケモ カイン 24	3		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 × C -X-C モチーフケモ カイン 6	4		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイド P 成分 × 好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子	5		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球 エラスターゼ×免疫グ ロブリン G 2	6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質 1 × インスリン様成長 因子結合タンパク質 7 × インターロイキン- 11	7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
カテプシン D × 好中球 エラスターゼ × 肝細胞 増殖因子	8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリン G 1 × 肝細胞増殖因子 / (α- 1 抗トリプシン)	9		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 × イ ンターロイキン-1 β / (α-1 抗トリプシ ン)	10		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイド P 成分 × インスリン様成長因	11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
子結合タンパク質7× インターロイキン-1 1														
好中球エラスターゼ× 免疫グロブリンA×メ タロプロテアーゼ阻害 剤2	12		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×メ タロプロテアーゼ阻害 剤2×肝細胞増殖因子	13		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× カタプシンD／（α- 1抗トリプシン）	14		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフフケモカ イン24×好中球エラ スターゼ×メタロプロ テアーゼ阻害剤2	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× インスリン様成長因子 結合タンパク質7×免 疫グロブリンG1	16		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×免疫グ ロブリンA×メタロプ ロテアーゼ阻害剤2	17		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× ヒアルロン酸×免疫グ ロブリンG1	18		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インス リン様成長因子結合タ ンパク質7×カタプシ ンD	19		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インス リン様成長因子結合タ ンパク質7×肝細胞増 殖因子	20		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフフケモカ イン24×血清アミロ イドP成分／（α-1 抗トリプシン）	21		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×イ ンターロイキン-11 ×メタロプロテアーゼ	22		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AK I ステージの 2 4 時間前												
		s C r				s C r _ U O				U O				
		分 析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
阻害剤 2														
血清アミロイド P 成分 ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	23		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球 エラスターゼ×免疫グロブリン A	24		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ×免疫グロブリン G 1	25		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ×インターロイキン－1 1	26		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×血清アミロイド P 成分×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	27		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリン G 1 ×メタロプロテアーゼ阻害剤 2 / (α－1 抗トリプシン)	28		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×血清アミロイド P 成分×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	29		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×β－2－糖タンパク質 1 ×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	30		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インターロイキン 2 受容体 α 鎖×好中球エラスターゼ / (α－1 抗トリプシン)	31		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリン G 2 ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α－1 抗トリプシン)	32		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×β－2－糖タンパク質 1 ×メタロプロテアーゼ阻害	33		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
剤 2														
インターロイキン-1 1×血清アミロイドP 成分／(α-1抗トリ プシン)	34		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×免 疫グロブリンA×メタ ロプロテアーゼ阻害剤 2	35		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質 1×インスリン様成長 因子結合タンパク質7 ×肝細胞増殖因子	36		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球 エラスターゼ×β-2 -糖タンパク質1	37		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
マトリリシン×好中球 エラスターゼ／(α- 1抗トリプシン)	38		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球 エラスターゼ×C-C モチーフケモカイン2 4	39		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メタロプロテアーゼ阻 害剤2×好中球エラス ターゼ×腫瘍壊死因子 受容体スーパーファミ リーメンバー11B	40		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× 肝細胞増殖因子／(α -1抗トリプシン)	41		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質3×好 中球エラスターゼ／ (α-1抗トリプシン)	42		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× インスリン様成長因子 結合タンパク質7×免 疫グロブリンA	43		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インス リン様成長因子結合タ ンパク質7×C-Cモ チーフケモカイン13	44		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r __U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7	45		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	46		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンA／(α-1抗トリプシン)	47		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×インターロイキン-11	48		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	49		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ x 血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7	50		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリプシン)	51		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×免疫グロブリンA／(α-1抗トリプシン)	52		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1×好中球エラスターゼ／(α-1抗トリプシン)	53		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7／(α-1抗トリプシン)	54		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×免疫グロブリンA／(α-1抗トリプシン)	55		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		s C r				s C r _ U O				U O				
		分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分／(α－1抗トリプシン)	56		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×C－Cモチーフケモカイン24／(α－1抗トリプシン)	57		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ／(α－1抗トリプシン)	58		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7	59		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×カテプシンD×メタロプロテアーゼ阻害剤2	60		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β－2－糖タンパク質1×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α－1抗トリプシン)	61		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分	62		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×C－Cモチーフケモカイン24	63		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α－1抗トリプシン)	64		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2	65		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンA×肝細胞増殖因子／(α－1抗トリプシン)	66		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分×肝細胞増殖因子／(α－1抗トリプシン)	67		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×	68		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 / (α-1 抗トリプシン)														
ヒアルロン酸×好中球 エラスターゼ×カテプ シンD	69		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 × 免 疫グロブリン G 1 / (α-1 抗トリプシン)	70		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インス リン様成長因子結合タ ンパク質 7 × メタロプ ロテアーゼ阻害剤 2	71		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリン A × メ タロプロテアーゼ阻害 剤 2 / (α-1 抗トリ プシン)	72		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×β-2 -糖タンパク質 1 × イ ンスリン様成長因子結 合タンパク質 7	73		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× メタロプロテアーゼ阻 害剤 2 × 肝細胞増殖因 子	74		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×好中球 エラスターゼ×肝細胞 増殖因子	75		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 × カ テプシンD	76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× 腫瘍壊死因子受容体ス ーパーファミリーメン バー 1 1 B / α-1 抗 トリプシン)	77		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質 1 × インスリン様成長 因子結合タンパク質 7 / (α-1 抗トリプシ ン)	78		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ×	79		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
メタロプロテアーゼ阻 害剤2／(α－1抗ト リプシン)														
インスリン様成長因子 結合タンパク質7×肝 細胞増殖因子／(α－ 1抗トリプシン)	80		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β－2－糖タンパク質 1×ヒアルロン酸／ (α－1抗トリプシン)	81		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× インスリン様成長因子 結合タンパク質7×肝 細胞増殖因子	82		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分 ×インスリン様成長因 子結合タンパク質7／ (α－1抗トリプシン)	83		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× β－2－糖タンパク質 1×インスリン様成長 因子結合タンパク質7	84		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ× インスリン様成長因子 結合タンパク質7×メ タロプロテアーゼ阻害 剤2	85		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β－2－糖タンパク質 1×インスリン様成長 因子結合タンパク質7 ×メタロプロテアーゼ 阻害剤2	86		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β－2－糖タンパク質 1×肝細胞増殖因子／ (α－1抗トリプシン)	87		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸×インス リン様成長因子結合タ ンパク質7×免疫グロ ブリンA	88		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分 ×メタロプロテアーゼ 阻害剤2／(α－1抗 トリプシン)	89		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メタロプロテアーゼ阻	90		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AK I ステージの 2 4 時間前												
		分 析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
害 剤 2 × 肝細胞増殖因子 / (α - 1 抗トリプシン)														
ヒアルロン酸 × 免疫グロブリン G 1 / (α - 1 抗トリプシン)	91		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2 / (α - 1 抗トリプシン)	92		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分 / (α - 1 抗トリプシン)	93		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β - 2 - 糖タンパク質 1 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2 / (細胞間接着分子 1)	94		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

【 0 1 4 6 】

【表 10】

表 8 : 例示的な 3 つのマーカーパネルの有意性 ; ロジスティック回帰モデル、 $p < 0.05$ の場合「-」および $p \geq 0.05$ の場合「+」

			AKIステージの24時間前												
			s C r				s C r _ U O				U O				
			分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号														
好中球エラスターゼ； ヒアルロン酸；インターロイキン-11	1		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
マクロファージコロニー刺激因子1；好中球エラスターゼ；(α-1抗トリプシン)	2		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分；好中球エラスターゼ；C-Cモチーフケモカイン24	3		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質7；C-X-Cモチーフケモカイン6	4		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分；好中球エラスターゼ；肝細胞増殖因子	5		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；免疫グロブリンG2	6		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1；インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-11	7		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
カテプシンD；好中球エラスターゼ；肝細胞増殖因子	8		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンG1；肝細胞増殖因子；(α-1抗トリプシン)	9		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-1β；(α-1抗トリプシン)	10		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分；インスリン様成長	11		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
因子結合タンパク質 7 ; インターロイキン - 1 1														
好中球エラスターゼ ; 免疫グロブリンA ; メ タロプロテアーゼ阻害 剤 2	12		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 ; メ タロプロテアーゼ阻害 剤 2 ; 肝細胞増殖因子	13		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; カテプシンD ; (α-1 抗トリプシン)	14		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフケモカ イン24 ; 好中球エラ スターゼ ; メタロプロ テアーゼ阻害剤 2	15		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 ; 免 疫グロブリンG 1	16		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; 免疫グ ロブリンA ; メタロプ ロテアーゼ阻害剤 2	17		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; ヒアルロン酸 ; 免疫グ ロブリンG 1	18		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; インス リン様成長因子結合タ ンパク質 7 ; カテプシ ンD	19		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; インス リン様成長因子結合タ ンパク質 7 ; 肝細胞増 殖因子	20		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C-Cモチーフケモカ イン24 ; 血清アミロ イドP成分 ; (α-1 抗 トリプシン)	21		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 ; イン ターロイキン- 1 1 ; メタロプロテアー	22		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		sCr				sCr__UO				UO				
		分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
ゼ阻害剤2														
血清アミロイドP成分；インスリン様成長因子結合タンパク質7；メタロプロテアーゼ阻害剤2	23		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；免疫グロブリンA	24		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7；免疫グロブリンG1	25		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-11	26		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；血清アミロイドP成分；メタロプロテアーゼ阻害剤2	27		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンG1；メタロプロテアーゼ阻害剤2；(α-1抗トリプシン)	28		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；血清アミロイドP成分；メタロプロテアーゼ阻害剤2	29		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；β-2-糖タンパク質1；メタロプロテアーゼ阻害剤2	30		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インターロイキン2受容体α鎖；好中球エラスターゼ；(α-1抗トリプシン)	31		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンG2；インスリン様成長因子結合タンパク質7；(α-1抗トリプシン)	32		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；β-2-糖タンパク質1；メタロプロテアーゼ阻害	33		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AK I ステージの 2 4 時間前												
		分 析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
剤 2														
インターロイキン－1 1 ； 血 清 ア ミ ロ イ ド P 成 分 ； (α － 1 抗 ト リ プ シ ン)	34		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 ； 免 疫グロブリン A ； メタ ロプロテアーゼ阻害剤 2	35		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β－2－糖タンパク質 1 ； インスリン様成長 因 子 結 合 タ ン パ ク 質 7 ； 肝細胞増殖因子	36		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球 エラスターゼ；β－2 －糖タンパク質 1	37		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
マトリリシン；好中球 エラスターゼ；(α－1 抗トリプシン)	38		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球 エラスターゼ；C－C モチーフケモカイン 2 4	39		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
メタロプロテアーゼ阻 害剤 2 ； 好中球エラス ターゼ；腫瘍壊死因子 受容体スーパーファミ リーメンバー 1 1 B	40		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ； 肝細胞増殖因子；(α－ 1 抗トリプシン)	41		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質 3 ； 好 中球エラスターゼ；(α － 1 抗トリプシン)	42		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ； インスリン様成長因子 結合タンパク質 7 ； 免 疫グロブリン A	43		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；インス リン様成長因子結合タ ンパク質 7 ； C－Cモ チーフケモカイン 1 3	44		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		s C r				s C r _ U O				U O				
		分析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
ヒアルロン酸；血清アミロイドP成分；インスリン様成長因子結合タンパク質7	45		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	46		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；免疫グロブリンA；(α-1抗トリプシン)	47		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-11	48		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；好中球エラスターゼ；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	49		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；血清アミロイドP成分；インスリン様成長因子結合タンパク質7	50		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；肝細胞増殖因子；(α-1抗トリプシン)	51		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；免疫グロブリンA；(α-1抗トリプシン)	52		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1；好中球エラスターゼ；(α-1抗トリプシン)	53		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7；(α-1抗トリプシン)	54		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；免疫グロブリンA；(α-1抗トリプシン)	55		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AK I ステージの 2 4 時間前												
		s C r				s C r _ U O				U O				
		分 析	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
ヒアルロン酸；血清アミロイド P 成分；(α－1 抗トリプシン)	56		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；C－C モチーフケモカイン 2 4；(α－1 抗トリプシン)	57		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；(α－1 抗トリプシン)	58		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質 7	59		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；カテプシン D；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	60		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β－2－糖タンパク質 1；メタロプロテアーゼ阻害剤 2；(α－1 抗トリプシン)	61		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；血清アミロイド P 成分	62		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質 7；C－C モチーフケモカイン 2 4	63		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7；メタロプロテアーゼ阻害剤 2；(α－1 抗トリプシン)	64		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	65		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリン A；肝細胞増殖因子；(α－1 抗トリプシン)	66		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイド P 成分；肝細胞増殖因子；(α－1 抗トリプシン)	67		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；	68		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
インスリン様成長因子 結合タンパク質7 ; (α -1 抗トリプシン)														
ヒアルロン酸 ; 好中球 エラスターゼ ; カテプ シンD	69		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
インスリン様成長因子 結合タンパク質7 ; 免 疫グロブリンG1 ; (α -1 抗トリプシン)	70		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; インス リン様成長因子結合タ ンパク質7 ; メタロプ ロテアーゼ阻害剤2	71		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
免疫グロブリンA ; メ タロプロテアーゼ阻害 剤2 ; (α-1 抗トリプ シン)	72		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; β-2 -糖タンパク質1 ; イ ンスリン様成長因子結 合タンパク質7	73		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; メタロプロテアーゼ阻 害剤2 ; 肝細胞増殖因 子	74		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸 ; 好中球 エラスターゼ ; 肝細胞 増殖因子	75		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; インスリン様成長因子 結合タンパク質7 ; カ テプシンD	76		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ; 腫瘍壊死因子受容体ス ーパーファミリーメン バー11B ; α-1 抗 トリプシン)	77		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質 1 ; インスリン様成長 因子結合タンパク質 7 ; (α-1 抗トリプシ ン)	78		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ ;	79		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		分析	AKIステージの24時間前											
			s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
メタロプロテアーゼ阻害剤2；(α-1抗トリプシン)														
インスリン様成長因子結合タンパク質7；肝細胞増殖因子；(α-1抗トリプシン)	80		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1；ヒアルロン酸；(α-1抗トリプシン)	81		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質7；肝細胞増殖因子	82		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分；インスリン様成長因子結合タンパク質7；(α-1抗トリプシン)	83		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；β-2-糖タンパク質1；インスリン様成長因子結合タンパク質7	84		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質7；メタロプロテアーゼ阻害剤2	85		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1；インスリン様成長因子結合タンパク質7；メタロプロテアーゼ阻害剤2	86		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質1；肝細胞増殖因子；(α-1抗トリプシン)	87		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7；免疫グロブリンA	88		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血清アミロイドP成分；メタロプロテアーゼ阻害剤2；(α-1抗トリプシン)	89		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

30

40

		AKIステージの24時間前												
		分析	s C r				s C r _ U O				U O			
			A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
	パネル 番号													
メタロプロテアーゼ阻 害剤2；肝細胞増殖因 子；(α-1抗トリプシ ン)	90		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；免疫グ ロブリンG1；(α-1 抗トリプシン)	91		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ヒアルロン酸；メタロ プロテアーゼ阻 害 剤 2；(α-1抗トリプシ ン)	92		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
好中球エラスターゼ； 血 清 ア ミ ロ イ ド P 成 分；(α-1抗トリプシ ン)	93		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-2-糖タンパク質 1；メタロプロテアー ゼ阻害剤2；(細胞間接 着分子1)	94		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

10

20

【 0 1 4 7 】

【表 1 1】

表 9：例示的な 3 つのマーカーパネルの有意性；プロダクトモデル、 $p < 0.05$ の場合「－」
および $p \geq 0.05$ の場合「＋」

	パネル 番号	分 析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
好中球エラスターゼ×ヒアルロン酸×インターロイキン－1 1	1		－	－	－
マクロファージコロニー刺激因子 1×好中球エラスターゼ／(α－1 抗トリプシン)	2		－	－	－
血清アミロイド P 成分×好中球エラスターゼ×C－C モチーフケモカイン 2 4	3		－	－	－
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7×C－X－C モチーフケモカイン 6	4		－	－	－
血清アミロイド P 成分×好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子	5		－	－	－
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×免疫グロブリン G 2	6		－	－	－
β－2－糖タンパク質 1×インスリン様成長因子結合タンパク質 7×インターロイキン－1 1	7		－	－	－
カテプシン D×好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子	8		－	－	－
免疫グロブリン G 1×肝細胞増殖因子／(α－1 抗トリプシン)	9		－	－	－
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×インターロイキン－1 β／(α－1 抗トリプシン)	10		－	－	－
血清アミロイド P 成分×インスリン様成長因子結合タンパク質 7×インターロイキン－1 1	11		－	－	－
好中球エラスターゼ×免疫グロブリン A×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	12		－	－	－
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×メタロプロテアーゼ阻害剤 2×肝細胞増殖因子	13		－	－	－
好中球エラスターゼ×カテプシン D／(α－1 抗トリプシン)	14		－	－	－
C－C モチーフケモカイン 2 4×好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	15		－	－	－
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7×免疫グロブリン G 1	16		－	－	－

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
	パネル 番号				
ヒアルロン酸×免疫グロブリンA ×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	17		-	-	-
好中球エラスターゼ×ヒアルロン 酸×免疫グロブリンG 1	18		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長 因子結合タンパク質 7×カタプシ ンD	19		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長 因子結合タンパク質 7×肝細胞増 殖因子	20		-	-	-
C-Cモチーフケモカイン 2 4× 血清アミロイドP成分／(α-1 抗トリプシン)	21		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパ ク質 7×インターロイキン-1 1 ×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	22		-	-	-
血清アミロイドP成分×インスリ ン様成長因子結合タンパク質 7× メタロプロテアーゼ阻害剤 2	23		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスター ゼ×免疫グロブリンA	24		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長 因子結合タンパク質 7×免疫グロ ブリンG 1	25		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン 様成長因子結合タンパク質 7×イ ンターロイキン-1 1	26		-	-	-
ヒアルロン酸×血清アミロイドP 成分×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	27		-	-	-
免疫グロブリンG 1×メタロプロ テアーゼ阻害剤 2／(α-1抗ト リプシン)	28		-	-	-
好中球エラスターゼ×血清アミロ イドP成分×メタロプロテアーゼ 阻害剤 2	29		-	-	-
好中球エラスターゼ×β-2-糖 タンパク質 1×メタロプロテアー ゼ阻害剤 2	30		-	-	-
インターロイキン 2 受容体 α 鎖× 好中球エラスターゼ／(α-1 抗 トリプシン)	31		-	-	-
免疫グロブリンG 2×インスリン 様成長因子結合タンパク質 7／ (α-1 抗トリプシン)	32		-	-	-

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_U0	U0
			E	E	E
	パネル 番号				
ヒアルロン酸× β -2-糖タンパク質1×メタロプロテアーゼ阻害剤2	33		-	-	-
インターロイキン-11×血清アミロイドP成分/(α -1抗トリプシン)	34		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンA×メタロプロテアーゼ阻害剤2	35		-	-	-
β -2-糖タンパク質1×インスリン様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子	36		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ× β -2-糖タンパク質1	37		-	-	-
マトリリシン×好中球エラスターゼ/(α -1抗トリプシン)	38		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×C-Cモチーフケモカイン24	39		-	-	-
メタロプロテアーゼ阻害剤2×好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	40		-	-	-
好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子/(α -1抗トリプシン)	41		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質3×好中球エラスターゼ/(α -1抗トリプシン)	42		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンA	43		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×C-Cモチーフケモカイン13	44		-	-	-
ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7	45		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	46		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンA/(α -1抗トリプシン)	47		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×インター	48		-	-	-

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_U0	U0
			E	E	E
	パネル 番号				
ロイキン-11					
インスリン様成長因子結合タンパク質7×好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B	49		-	-	-
好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7	50		-	-	-
ヒアルロン酸×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリプシン)	51		-	-	-
好中球エラスターゼ×免疫グロブリンA／(α-1抗トリプシン)	52		-	-	-
β-2-糖タンパク質1×好中球エラスターゼ／(α-1抗トリプシン)	53		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7／(α-1抗トリプシン)	54		-	-	-
ヒアルロン酸×免疫グロブリンA／(α-1抗トリプシン)	55		-	-	-
ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分／(α-1抗トリプシン)	56		-	-	-
好中球エラスターゼ×C-Cモチーフケモカイン24／(α-1抗トリプシン)	57		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ／(α-1抗トリプシン)	58		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7	59		-	-	-
好中球エラスターゼ×カテプシンD×メタロプロテアーゼ阻害剤2	60		-	-	-
β-2-糖タンパク質1×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α-1抗トリプシン)	61		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分	62		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×C-Cモチーフケモカイン24	63		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α-1抗トリプシン)	64		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2	65		-	-	-

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
	パネル 番号				
免疫グロブリンA×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリプシン)	66		-	-	-
血清アミロイドP成分×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリプシン)	67		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7／(α-1抗トリプシン)	68		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×カテプシンD	69		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンG1／(α-1抗トリプシン)	70		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2	71		-	-	-
免疫グロブリンA×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α-1抗トリプシン)	72		-	-	-
ヒアルロン酸×β-2-糖タンパク質1×インスリン様成長因子結合タンパク質7	73		-	-	-
好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2×肝細胞増殖因子	74		-	-	-
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子	75		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×カテプシンD	76		-	-	-
好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B／α-1抗トリプシン)	77		-	-	-
β-2-糖タンパク質1×インスリン様成長因子結合タンパク質7／(α-1抗トリプシン)	78		-	-	-
好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α-1抗トリプシン)	79		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリプシン)	80		-	-	-
β-2-糖タンパク質1×ヒアルロン酸／(α-1抗トリプシン)	81		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン	82		-	-	-

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
	パネル 番号				
様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子					
血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7／(α-1抗トリプシン)	83		-	-	-
好中球エラスターゼ×β-2-糖タンパク質1×インスリン様成長因子結合タンパク質7	84		-	-	-
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2	85		-	-	-
β-2-糖タンパク質1×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2	86		-	-	-
β-2-糖タンパク質1×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリプシン)	87		-	-	-
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質7×免疫グロブリンA	88		-	-	-
血清アミロイドP成分×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α-1抗トリプシン)	89		-	-	-
メタロプロテアーゼ阻害剤2×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリプシン)	90		-	-	-
ヒアルロン酸×免疫グロブリンG1／(α-1抗トリプシン)	91		-	-	-
ヒアルロン酸×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α-1抗トリプシン)	92		-	-	-
好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分／(α-1抗トリプシン)	93		-	-	-
β-2-糖タンパク質1×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(細胞間接着分子1)	94		-	-	-

10

20

30

【表 12】

表 10：例示的な 3 つのマーカーパネルの有意性；ロジスティック回帰モデル、
 $p < 0.05$ の場合「-」および $p \geq 0.05$ の場合「+」

	パネ ル番 号	分析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
好中球エラスターゼ；ヒアルロン酸； インターロイキン-11	1		-	-	-
マクロファージコロニー刺激因子 1；好中球エラスターゼ；(α -1 抗 トリプシン)	2		-	-	-
血清アミロイド P 成分；好中球エラス ターゼ；C-C モチーフケモカイン 2 4	3		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成 長因子結合タンパク質 7；C-X-C モチーフケモカイン 6	4		-	-	-
血清アミロイド P 成分；好中球エラス ターゼ；肝細胞増殖因子	5		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ； 免疫グロブリン G 2	6		-	-	-
β -2-糖タンパク質 1；インスリン 様成長因子結合タンパク質 7；インタ ーロイキン-11	7		-	-	-
カテプシン D；好中球エラスターゼ； 肝細胞増殖因子	8		-	-	-
免疫グロブリン G 1；肝細胞増殖因 子；(α -1 抗トリプシン)	9		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク 質 7；インターロイキン-1 β ；(α - 1 抗トリプシン)	10		-	-	-
血清アミロイド P 成分；インスリン様 成長因子結合タンパク質 7；インタ ーロイキン-11	11		-	-	-
好中球エラスターゼ；免疫グロブリン A；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	12		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク 質 7；メタロプロテアーゼ阻害剤 2； 肝細胞増殖因子	13		-	-	-
好中球エラスターゼ；カテプシン D； (α -1 抗トリプシン)	14		-	-	-
C-C モチーフケモカイン 24；好中 球エラスターゼ；メタロプロテアーゼ 阻害剤 2	15		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成 長因子結合タンパク質 7；免疫グロブ リン G 1	16		-	-	-

10

20

30

40

			sCr	sCr_UO	UO
		分析	E	E	E
	パネル番号				
ヒアルロン酸；免疫グロブリンA；メタロプロテアーゼ阻害剤2	17		-	-	-
好中球エラスターゼ；ヒアルロン酸；免疫グロブリンG1	18		-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7；カテプシンD	19		-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7；肝細胞増殖因子	20		-	-	-
C-Cモチーフケモカイン24；血清アミロイドP成分；(α-1抗トリプシン)	21		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-11；メタロプロテアーゼ阻害剤2	22		-	-	-
血清アミロイドP成分；インスリン様成長因子結合タンパク質7；メタロプロテアーゼ阻害剤2	23		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；免疫グロブリンA	24		-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質7；免疫グロブリンG1	25		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質7；インターロイキン-11	26		-	-	-
ヒアルロン酸；血清アミロイドP成分；メタロプロテアーゼ阻害剤2	27		-	-	-
免疫グロブリンG1；メタロプロテアーゼ阻害剤2；(α-1抗トリプシン)	28		-	-	-
好中球エラスターゼ；血清アミロイドP成分；メタロプロテアーゼ阻害剤2	29		-	-	-
好中球エラスターゼ；β-2-糖タンパク質1；メタロプロテアーゼ阻害剤2	30		-	-	-
インターロイキン2受容体α鎖；好中球エラスターゼ；(α-1抗トリプシン)	31		-	-	-
免疫グロブリンG2；インスリン様成長因子結合タンパク質7；(α-1抗トリプシン)	32		-	-	-
ヒアルロン酸；β-2-糖タンパク質1；メタロプロテアーゼ阻害剤2	33		-	-	-
インターロイキン-11；血清アミロイドP成分；(α-1抗トリプシン)	34		-	-	-

10

20

30

40

			sCr	sCr_UO	UO
		分析	E	E	E
	パネル 番号				
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; 免疫グロブリン A ; メタロプロテアーゼ阻害剤 2	35		-	-	-
β - 2 - 糖タンパク質 1 ; インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; 肝細胞増殖因子	36		-	-	-
ヒアルロン酸 ; 好中球エラスターゼ ; β - 2 - 糖タンパク質 1	37		-	-	-
マトリリシン ; 好中球エラスターゼ ; (α - 1 抗トリプシン)	38		-	-	-
ヒアルロン酸 ; 好中球エラスターゼ ; C - C モチーフケモカイン 2 4	39		-	-	-
メタロプロテアーゼ阻害剤 2 ; 好中球エラスターゼ ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B	40		-	-	-
好中球エラスターゼ ; 肝細胞増殖因子 ; (α - 1 抗トリプシン)	41		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 3 ; 好中球エラスターゼ ; (α - 1 抗トリプシン)	42		-	-	-
好中球エラスターゼ ; インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; 免疫グロブリン A	43		-	-	-
ヒアルロン酸 ; インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; C - C モチーフケモカイン 1 3	44		-	-	-
ヒアルロン酸 ; 血清アミロイド P 成分 ; インスリン様成長因子結合タンパク質 7	45		-	-	-
ヒアルロン酸 ; 好中球エラスターゼ ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B	46		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; 免疫グロブリン A ; (α - 1 抗トリプシン)	47		-	-	-
ヒアルロン酸 ; インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; インターロイキン - 1 1	48		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; 好中球エラスターゼ ; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B	49		-	-	-
好中球エラスターゼ ; 血清アミロイド P 成分 ; インスリン様成長因子結合タ	50		-	-	-

10

20

30

40

			sCr	sCr_UO	UO
		分析	E	E	E
	パネル 番号				
ンパク質 7					
ヒアルロン酸；肝細胞増殖因子；(α-1 抗トリプシン)	51		-	-	-
好中球エラスターゼ；免疫グロブリン A；(α-1 抗トリプシン)	52		-	-	-
β-2-糖タンパク質 1；好中球エラスターゼ；(α-1 抗トリプシン)	53		-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子結合タンパク質 7；(α-1 抗トリプシン)	54		-	-	-
ヒアルロン酸；免疫グロブリン A；(α-1 抗トリプシン)	55		-	-	-
ヒアルロン酸；血清アミロイド P 成分；(α-1 抗トリプシン)	56		-	-	-
好中球エラスターゼ；C-Cモチーフケモカイン 2 4；(α-1 抗トリプシン)	57		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；(α-1 抗トリプシン)	58		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質 7	59		-	-	-
好中球エラスターゼ；カテプシン D；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	60		-	-	-
β-2-糖タンパク質 1；メタロプロテアーゼ阻害剤 2；(α-1 抗トリプシン)	61		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；血清アミロイド P 成分	62		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質 7；C-Cモチーフケモカイン 2 4	63		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク質 7；メタロプロテアーゼ阻害剤 2；(α-1 抗トリプシン)	64		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ；メタロプロテアーゼ阻害剤 2	65		-	-	-
免疫グロブリン A；肝細胞増殖因子；(α-1 抗トリプシン)	66		-	-	-
血清アミロイド P 成分；肝細胞増殖因子；(α-1 抗トリプシン)	67		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成長因子結合タンパク質 7；(α-1 抗トリプシン)	68		-	-	-

10

20

30

40

		分析	sCr	sCr_UO	UO
			E	E	E
	パネル 番号				
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ； カテプシンD	69		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク 質7；免疫グロブリンG1；(α -1 抗トリプシン)	70		-	-	-
ヒアルロン酸；インスリン様成長因子 結合タンパク質7；メタロプロテアー ゼ阻害剤2	71		-	-	-
免疫グロブリンA；メタロプロテアー ゼ阻害剤2；(α -1抗トリプシン)	72		-	-	-
ヒアルロン酸； β -2-糖タンパク質 1；インスリン様成長因子結合タンパ ク質7	73		-	-	-
好中球エラスターゼ；メタロプロテア ーゼ阻害剤2；肝細胞増殖因子	74		-	-	-
ヒアルロン酸；好中球エラスターゼ； 肝細胞増殖因子	75		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成 長因子結合タンパク質7；カテプシン D	76		-	-	-
好中球エラスターゼ；腫瘍壊死因子受 容体スーパーファミリーメンバー1 1B；(α -1抗トリプシン)	77		-	-	-
β -2-糖タンパク質1；インスリン 様成長因子結合タンパク質7；(α - 1抗トリプシン)	78		-	-	-
好中球エラスターゼ；メタロプロテア ーゼ阻害剤2；(α -1抗トリプシン)	79		-	-	-
インスリン様成長因子結合タンパク 質7；肝細胞増殖因子；(α -1抗ト リプシン)	80		-	-	-
β -2-糖タンパク質1；ヒアルロン 酸；(α -1抗トリプシン)	81		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成 長因子結合タンパク質7；肝細胞増殖 因子	82		-	-	-
血清アミロイドP成分；インスリン様 成長因子結合タンパク質7；(α -1 抗トリプシン)	83		-	-	-
好中球エラスターゼ； β -2-糖タン パク質1；インスリン様成長因子結合 タンパク質7	84		-	-	-
好中球エラスターゼ；インスリン様成 長因子結合タンパク質7；メタロプロ	85		-	-	-

10

20

30

40

			sCr	sCr_U0	U0
		分析	E	E	E
	パネル 番号				
テアーゼ阻害剤 2					
β -2-糖タンパク質 1 ; インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; メタロプロテアーゼ阻害剤 2	86		-	-	-
β -2-糖タンパク質 1 ; 肝細胞増殖因子 ; (α -1 抗トリプシン)	87		-	-	-
ヒアルロン酸 ; インスリン様成長因子結合タンパク質 7 ; 免疫グロブリン A	88		-	-	-
血清アミロイド P 成分 ; メタロプロテアーゼ阻害剤 2 ; (α -1 抗トリプシン)	89		-	-	-
メタロプロテアーゼ阻害剤 2 ; 肝細胞増殖因子 ; (α -1 抗トリプシン)	90		-	-	-
ヒアルロン酸 ; 免疫グロブリン G 1 ; (α -1 抗トリプシン)	91		-	-	-
ヒアルロン酸 ; メタロプロテアーゼ阻害剤 2 ; (α -1 抗トリプシン)	92		-	-	-
好中球エラスターゼ ; 血清アミロイド P 成分 ; (α -1 抗トリプシン)	93		-	-	-
β -2-糖タンパク質 1 ; メタロプロテアーゼ阻害剤 2 ; (細胞間接着分子 1)	94		-	-	-

10

20

【 0 1 4 9 】

【表 13】

表 11：例示的な 3 つのマーカーパーネルの有意性、プロダクトモデル；パネル番号は表 7 にまとめたとおりである。 $p < 0.05$ の場合「-」および $p \geq 0.05$ の場合「+」。

sCr	AK I ス テ ー ジ の 0 時 間 前	A	3, 5, 9, 11, 14, 16, 21, 22, 23, 28, 29, 32, 34, 38, 41, 42, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 89, 90, 91, 92, 93	10
		B	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		C	3, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
	AK I ス テ ー ジ の 4 8 時 間 前	A	32, 70	20
		B	3, 5, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 36, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		C	5, 7, 9, 10, 11, 13, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 32, 33, 34, 35, 36, 44, 45, 47, 48, 51, 54, 55, 56, 61, 64, 66, 67, 70, 71, 73, 78, 80, 81, 83, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92	
		D	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
sCr_U0	AK I ス テ ー ジ の 0 時 間 前	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	40
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57,	

UO	AK I ス テ ー ジ の 4 8 時 間 前		58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	10
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		A	8, 9, 20, 28, 41, 46, 51, 54, 55, 56, 58, 66, 67, 69, 74, 75, 80, 82, 89, 90, 91, 92	
		B	3, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 28, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 40, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 59, 60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93	
	AK I ス テ ー ジ の 0 時 間 前	C	45	20
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
	AK I ス テ ー ジ の	C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	30
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		A	8, 9, 10, 19, 20, 25, 36, 41, 46, 51, 54, 55, 56, 66, 67, 75, 80, 81, 87, 90, 91, 92	
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,	

10

20

30

40

	4 8 時間 前		39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
		C	
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

【 0 1 5 0 】

【表 1 4】

表 1 2 : 例示的な 3 つのマーカーパネルの有意性、ロジスティック回帰モデル ; パネル番号は表 8 にまとめたとおりである。 $p < 0.05$ の場合「-」および $p \geq 0.05$ の場合「+」。

sCr	AKI ステージの 0 時間前	A	1, 2, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 83, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	10
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		C	2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
	AKI ステージの 4 8 時間前	A	2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 20, 22, 26, 31, 32, 36, 38, 40, 41, 42, 49, 50, 51, 52, 53, 56, 57, 58, 59, 63, 68, 70, 75, 76, 77, 79, 84, 93	20
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		C	2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93	
		D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
sCr_UO	AKI ステージの 0 時間前	A	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	40
		B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	

		C	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	10
			1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		AKI ステー ジの4 8時間 前	A 1, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 17, 18, 19, 20, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 33, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 79, 80, 81, 82, 84, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93	
			B 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
			C 1, 3, 4, 5, 7, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 32, 34, 35, 36, 39, 40, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 56, 59, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 71, 73, 76, 77, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 88	
			D 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
	UO	AKI ステー ジの0 時間前	A 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	30
			B 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
			C 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
			D 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94	
		AKI ステー ジの4	A 1, 5, 6, 8, 9, 13, 17, 18, 19, 20, 24, 25, 26, 27, 33, 36, 37, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 58, 59, 62, 65, 66, 67, 69, 71, 73, 74, 75, 77, 80, 81, 82, 87, 88, 90, 91, 92	40

8 時間 前	B	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94
	C	3, 7, 11, 12, 13, 17, 21, 22, 23, 26, 35, 36, 43, 45, 47, 48, 52, 63, 66, 71, 72, 73, 78, 84, 86, 88
	D	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94

10

【 0 1 5 1 】

例示的な目的で、前述の検体の選択されたセットに由来する患者の集団を、その集団を3つに分ける（「三分位」）閾値を用いて、パネル結果に基づいて分けた。より低い、中間、およびより高い第3番目にパネル結果を有する患者は、それぞれ第1、第2、および第3の三分位を含む。以下の表13および表14に示したとおり、示したAKIステージに達する相対リスクを、第1の三分位の1の値に対して第2および第3の三分位について計算した。

【 0 1 5 2 】

【表 15】

表 13: 例示的な 2 つのマーカーパネルについて、少なくとも R I F L E I (分析 B および E) または R I F L E F (分析 C) へと発展する相対リスク。収集時間は、検体 B および C の R I F L E I の 24 時間前である。収集時間は分析 E の登録時であり、登録時に R I F L E ステージ I または F の対象を排除した。T2、p2、T3、および p3 は、それぞれ、(第 1 の三分位に対する) 第 2 および第 3 の三分位の相対リスクおよび対応する p 値である。

パネル	分析 B				分析 C				分析 E			
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7	3.3	7.0 E-02	11.3	6.7 E-05	>2.0	<0.57	>13.0	<0.014	3.0	1.9E-01	11.9	9.4 E-04
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ	2.0	2.7 E-01	8.7	5.3 E-05	>1	<1	>14.0	<0.011	1.7	4.9E-01	7.9	9.7 E-04
好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	3.0	1.0 E-01	11.6	5.5 E-05	>1.0	<1	>14.0	<0.011	2.0	4.3E-01	12.9	6.2 E-04
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質 7	3.0	1.0 E-01	12.0	4.5 E-05	1.0	1.0	14.0	1.1E-02	3.0	1.9E-01	11.9	9.4 E-04
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	1.7	3.8 E-01	9.2	3.2 E-05	1.0	1.0	14.0	1.1E-02	2.5	2.8E-01	12.4	7.6 E-04
好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子	2.7	1.5 E-01	12.0	4.5 E-05	>1	<1	>14.0	<0.011	1.3	7.1E-01	8.3	7.4 E-04
ヒアルロン酸×メタロプロテアーゼ阻害剤 2	3.0	1.0 E-01	12.0	4.3 E-05	3.0	3.4 E-01	12.0	1.7E-02	2.0	3.4E-01	7.6	1.3 E-03
β-2-糖タンパク質 1×インスリン様成長因子結合タンパク質 7	3.0	1.0 E-01	12.0	4.5 E-05	0.0	na	15.0	8.9E-03	4.5	6.0E-02	10.4	1.9 E-03
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×肝細胞増殖因子	6.0	2.0 E-02	16.9	1.1 E-04	2.0	5.7 E-01	13.0	1.4E-02	3.5	1.2E-01	11.4	1.2 E-03
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×CXCL-1、-2 および -3	6.5	1.4 E-02	16.5	1.3 E-04	>3.0	<0.34	>13.0	<0.014	>9.0	<0.038	>23	<0.0023
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×免疫グロブリン A	1.2	7.7 E-01	7.4	3.7 E-05	0.0	na	15.0	8.9E-03	2.3	2.3E-01	7.3	1.7 E-03
好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子	2.3	1.8 E-01	8.5	6.8 E-05	>2	<0.57	>13.0	<0.014	2.5	2.8E-01	12.4	7.6 E-04

10

20

30

40

受容体スーパーファミリーメンバー 11B		1		5								4
血清アミロイドP成分×インスリン様成長因子結合タンパク質7	3.3	7.1 E-0 2	11. 6	5.5 E-0 5	2.0	5.7 E-0 1	13. 0	1.4E- 02	3.5	1.2E- 01	11. 5	1.1 E-0 3
ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分	4.0	3.3 E-0 2	11. 0	8.4 E-0 5	2.0	5.7 E-0 1	13. 0	1.4E- 02	3.5	1.2E- 01	11. 4	1.2 E-0 3
インスリン様成長因子結合タンパク質7 / (α-1抗トリプシン)	1.0	1.0 E+0 0	7.6	2.9 E-0 5	0.0	na	15. 0	9.0E- 03	4.0	8.4E- 02	10. 9	1.5 E-0 3
インターロイキン-11×メタロプロテアーゼ阻害剤2	4.0	3.3 E-0 2	10. 7	1.1 E-0 4	>2. 0	<0. 57	>13. .0	<0.01 4	7.9	5.3E- 02	21. 8	2.8 E-0 3
ヒアルロン酸×インターロイキン-11	1.8	3.0 E-0 1	6.6	1.2 E-0 4	1.0	1.0	13. 0	1.4E- 02	1.7	4.9E- 01	7.6	1.3 E-0 3
インスリン様成長因子結合タンパク質7×インターロイキン-11	4.0	3.3 E-0 2	10. 6	1.1 E-0 4	>2. 0	<0. 57	>13. .0	<0.01 4	9.0	3.9E- 02	21. 0	3.2 E-0 3
ヒアルロン酸 / (α-1抗トリプシン)	3.0	1.0 E-0 1	12. 0	4.5 E-0 5	1.0	1.0	14. 0	1.1E- 02	10.9	2.3E- 02	19. 8	3.9 E-0 3
ヒアルロン酸×免疫グロブリンA	1.0	9.9 E-0 1	6.0	7.1 E-0 5	2.0	5.7 E-0 1	13. 0	1.4E- 02	2.7	1.6E- 01	7.0	2.1 E-0 3
免疫グロブリンA×メタロプロテアーゼ阻害剤2	1.8	3.8 E-0 1	9.2	3.2 E-0 5	0.0	na	15. 0	9.0E- 03	4.0	8.4E- 02	10. 9	1.5 E-0 3
β-2-糖タンパク質1×メタロプロテアーゼ阻害剤2	1.6	4.2 E-0 1	7.0	6.4 E-0 5	0.0	na	15. 0	8.9E- 03	2.0	3.4E- 01	7.6	1.3 E-0 3
メタロプロテアーゼ阻害剤2 / (α-1抗トリプシン)	4.3	2.4 E-0 2	10. 6	1.1 E-0 4	1.0	1.0	14. 0	1.1E- 02	>10.0	<0.02 9	>22	<0. 002 7
血清アミロイドP成分×メタロプロテアーゼ阻害剤2	2.5	1.3 E-0 1	8.5	6.6 E-0 5	2.0	5.7 E-0 1	13. 0	1.4E- 02	3.5	1.3E- 01	11. 4	1.2 E-0 3
ヒアルロン酸×β-2-糖タンパク質1	1.8	3.0 E-0 1	6.8	8.7 E-0 5	2.0	5.7 E-0 1	13. 0	1.4E- 02	1.5	5.4E- 01	5.5	2.4 E-0 3

10

20

30

40

【 0 1 5 3 】

【表 16】

表 14 : 例示的な 3 つのマーカーパネルについて、少なくとも R I F L E I (分析 B および E) または R I F L E F (分析 C) へと発展する相対リスク。収集時間は、検体 B および C の R I F L E I の 24 時間前である。収集時間は分析 E の登録時であり、登録時に R I F L E ステージ I または F の対象を排除した。T 2、p 2、T 3、および p 3 は、それぞれ、(第 1 の三分位に対する) 第 2 および第 3 の三分位の相対リスクおよび対応する p 値である。

パネル	分析 B				分析 C				分析 E			
	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3	T2	p2	T3	p3
ヒアルロン酸×β-2-糖タンパク質 1 / (α-1 抗トリプシン)	5.0	4.0 E-02	17.9	8.1 E-05	>3.0	<3.4E-01	>13.0	<1.4E-02	>9.1	<3.8E-02	>23.2	<2.3E-03
β-2-糖タンパク質 1×インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α-1 抗トリプシン)	5.0	3.9 E-02	17.9	8.1 E-05	>2.0	<5.7E-01	>14.0	<1.1E-02	>7.0	<7.1E-02	>25.0	<1.8E-03
β-2-糖タンパク質 1×メタロプロテアーゼ阻害剤 2 / (α-1 抗トリプシン)	5.5	2.8 E-02	17.4	9.6 E-05	>2.0	<5.7E-01	>14.0	<1.1E-02	>9.0	<3.9E-02	>23.0	<2.3E-03
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7	3.0	1.0 E-01	11.6	5.5 E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	3.5	1.2E-01	11.4	1.2 E-03
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質 7×カテプシン D	3.0	1.0 E-01	11.7	5.4 E-05	>2.0	<5.7E-01	>13.0	<1.4E-02	6.9	7.2E-02	23.8	2.1 E-03
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ / (α-1 抗トリプシン)	2.7	1.5 E-01	12.0	4.5 E-05	>1.0	<1.0E00	>14.0	<1.1E-02	3.5	1.2E-01	11.4	1.2 E-03
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×肝細胞増殖因子 / (α-1 抗トリプシン)	2.3	2.2 E-01	12.6	2.9 E-05	0.0	na	15.0	9.0E-03	>6.1	<9.8E-02	>26.0	<1.5E-03
インスリン様成長因子結合タンパク質 7×免疫グロブリン A / (α-1 抗トリプシン)	5.0	3.9 E-02	18.0	7.9 E-05	>1.0	<1.0E00	>15.0	<8.9E-03	>8.1	<5.1E-02	>24.0	<2.0E-03
ヒアルロン酸×インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α-1 抗トリプシン)	2.3	2.3 E-01	12.6	2.9 E-05	>1.0	<1.0E00	>15.0	<8.9E-03	5.9	1.0E-01	24.8	1.8 E-03

10

20

30

40

リブシン)												
好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子／(α-1抗トリブシン)	5.0	3.9 E-0 2	17. 5	9.4 E-0 5	>1. 0	<1. 0E0 0	>14 .0	<1.1E -02	2.5	2.8E- 01	12. 4	7.6 E-0 4
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7／(α-1抗トリブシン)	2.0	2.6 E-0 1	8.8	5.1 E-0 5	>1. 0	<1. 0E0 0	>14 .0	<1.1E -02	7.9	5.3E- 02	22. 8	2.4 E-0 3
ヒアルロン酸×免疫グロブリンA／(α-1抗トリブシン)	4.0	8.2 E-0 2	18. 9	5.8 E-0 5	>2. 0	<5. 7E- 01	>14 .0	<1.1E -02	>8.1	<5.1E -02	>24 .2	<2. 0E- 03
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×肝細胞増殖因子	5.5	2.8 E-0 2	17. 0	1.1 E-0 4	>2. 0	<5. 7E- 01	>13 .0	<1.4E -02	3.5	1.3E- 01	11. 4	1.2 E-0 3
好中球エラスターゼ×インスリン様成長因子結合タンパク質7×メタロプロテアーゼ阻害剤2	3.0	1.0 E-0 1	11. 6	5.5 E-0 5	>2. 0	<5. 7E- 01	>13 .0	<1.4E -02	3.5	1.3E- 01	11. 4	1.2 E-0 3
好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2／(α-1抗トリブシン)	1.8	3.8 E-0 1	9.0	4.1 E-0 5	>1. 0	<1. 0E0 0	>14 .0	<1.1E -02	5.9	1.0E- 01	24. 8	1.8 E-0 3
ヒアルロン酸×好中球エラスターゼ×肝細胞増殖因子	4.0	8.2 E-0 2	18. 4	6.8 E-0 5	>2. 0	<5. 7E- 01	>13 .0	<1.4E -02	3.0	1.8E- 01	11. 9	9.4 E-0 4
好中球エラスターゼ×メタロプロテアーゼ阻害剤2×肝細胞増殖因子	4.5	5.7 E-0 2	17. 9	8.1 E-0 5	>2. 0	<5. 7E- 01	>13 .0	<1.4E -02	2.5	2.8E- 01	12. 4	7.6 E-0 4
好中球エラスターゼ×血清アミロイドP成分／(α-1抗トリブシン)	0.6	3.8 E-0 1	5.1	1.1 E-0 4	0.0	na	14. 0	1.1E- 02	3.0	1.8E- 01	11. 9	9.4 E-0 4
ヒアルロン酸×血清アミロイドP成分／(α-1抗トリブシン)	4.0	8.1 E-0 2	19. 0	5.6 E-0 5	>1. 0	<1. 0E0 0	>15 .0	<8.9E -03	4.0	2.2E- 01	26. 8	1.4 E-0 3
好中球エラスターゼ×腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー11B／(α-1抗トリブシン)	2.0	2.6 E-0 1	8.8	5.1 E-0 5	>1. 0	<1. 0E0 0	>14 .0	<1.1E -02	5.9	1.0E- 01	24. 8	1.8 E-0 3

10

20

30

40

血清アミロイドP 成分×インスリン 様成長因子結合タン パク質7／(α －1抗トリプシン)	2.0	3.3 E-0 1	12. 9	2.4 E-0 5	>2. 0	<5. 7E- 01	>14 .0	<1.1E -02	5.0	1.4E- 01	26. 0	1.5 E-0 3
ヒアルロン酸×好 中球エラスターゼ ×カタプシンD	1.5	5.4 E-0 1	9.2 5	3.2 E-0 5	>1. 0	<1. 0E0 0	>14 .0	<1.1E -02	1.7	4.9E- 01	7.9 4	9.7 E-0 4
ヒアルロン酸×β －2－糖タンパク 質1×インスリン 様成長因子結合タン パク質7	3.3	7.1 E-0 2	11. 6	5.5 E-0 5	0.0	na	15. 0	9.0E- 03	2.0	3.4E- 01	7.7 3	1.2 E-0 3
ヒアルロン酸×好 中球エラスターゼ ×血清アミロイド P成分	1.4	5.7 E-0 1	7.0 5	6.4 E-0 5	1.0	1.0 E00	13. 0	1.4E- 02	3.0	1.8E- 01	12. 0	9.0 E-0 4
好中球エラスター ゼ×インスリン様 成長因子結合タン パク質7×C－C モチーフケモカイン24	1.5	5.3 E-0 1	9.2 5	3.2 E-0 5	1.0	1.0 E00	13. 0	1.4E- 02	8.0	5.2E- 02	22. 8	2.4 E-0 3
メタロプロテアー ゼ阻害剤2×好中 球エラスターゼ× カタプシンD	3.3	7.0 E-0 2	11. 3	6.9 E-0 5	>1. 0	<1. 0E0 0	>14 .0	<1.1E -02	5.0	1.5E- 01	25. 8	1.6 E-0 3
ヒアルロン酸×好 中球エラスターゼ ×メタロプロテアー ゼ阻害剤2	2.3	2.2 E-0 1	12. 3	3.5 E-0 5	>2. 0	<5. 7E- 01	>13 .0	<1.4E -02	2.5	2.8E- 01	12. 4	7.6 E-0 4
ヒアルロン酸×イ ンスリン様成長因 子結合タンパク質 7×メタロプロテ アーゼ阻害剤2	3.3	7.0 E-0 2	11. 7	5.4 E-0 5	1.0	1.0 E00	14. 0	1.1E- 02	2.5	2.8E- 01	12. 4	7.6 E-0 4

10

20

30

【0154】

実施例6．患者の死亡リスクを評価する腎臓損傷マーカー

集中治療室（ICU）の患者を以下の試験で登録した。それぞれの患者をRIFLE判定基準によって決定するように、登録後48時間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。EDTA抗凝固処理血液試料（10mL）および尿試料（25～30mL）を、この試験中の登録時にそれぞれの患者から収集した。収集した尿試料および血液試料の血漿成分中のマーカーを、市販のアッセイ試薬を用いて、標準的な免疫測定法によりそれぞれ測定した。

40

【0155】

登録試料から得られた個々のマーカーアッセイ結果を組み合わせ、本明細書に示す単一結果を提供し、この単一結果を標準的な統計法を用いて個々のバイオマーカーとして扱った。これらの組み合わせを表す際に、「×」（掛け算）および「/」（引き算）などの算術演算子をそれらの普通の数学的意味で用いる。患者の集団を、集団を3つに分ける（「三分位」）閾値を用いてパネル結果に基づいて分離した。より低い、中間、およびより高い第3番目にパネル結果を有する患者は、それぞれ第1、第2、および第3の三分位を含む。以下の表に示したとおり、7日、14日、および28日以内のAKI関連死亡率の相対リスクを、第1の三分位の1の値に対して第2および第3の三分位について計算した。「AKI関連死亡率」または「AKI関連死」を、Rの最低RIFLEステージと同時

50

に起こる死として定義した。

【 0 1 5 6 】

【表 1 7】

表 1 5. パネル結果の第 1 の三分位と比較して、第 3 の三分位の登録時から 7 日、1 4 日、および 2 8 日以内の A K I 関連死の相対リスク

登録後 7 日以内の A K I 関連死	
パネル	第 3 の三分位の相対リスク ($p < 0.05$)
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	10.0
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 肝細胞増殖因子	11.0
好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分	5.0
ヒアルロン酸 × 血清アミロイド P 成分	5.0
好中球エラスターゼ × 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B	9.0
ヒアルロン酸 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	10.0
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C - C モチーフケモカイン 1 3	6.0
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 免疫グロブリン A	5.0
β - 2 - 糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	5.0
血清アミロイド P 成分 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	5.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	5.0
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	10.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分	5.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子	9.0
ヒアルロン酸 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	5.0
ヒアルロン酸 × β - 2 - 糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	5.5
好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2 × 肝細胞増殖因子	5.0
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C - C モチーフケモカイン 2 4	5.5
好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分 / (α - 1 抗トリプシン)	5.0

10

20

30

【 0 1 5 7 】

【表 18】

登録後 14 日以内の AKI 関連死	
パネル	第 3 の三分位の相対リスク ($p < 0.05$)
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	6.0
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	6.0
好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	6.0
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 肝細胞増殖因子	7.0
好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分	7.0
ヒアルロン酸 × 血清アミロイド P 成分	5.5
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ	4.0
好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子	5.5
好中球エラスターゼ × 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 11B	12.0
ヒアルロン酸 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	12.0
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C-C モチーフケモカイン 13	7.0
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 免疫グロブリン A	4.3
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C-X-C モチーフケモカイン (-1、-2、-3)	5.5
β -2-糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	6.0
血清アミロイド P 成分 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	6.0
β -2-糖タンパク質 1 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2 / (α -1 抗トリプシン)	3.7

10

20

【0158】

【表 19】

登録後 7 日以内の A K I 関連死	
パネル	第 3 の三分位の相対リスク ($p < 0.05$)
β - 2 - 糖タンパク質 1 × ヒアルロン酸 / (α - 1 抗トリプシン)	5.0
β - 2 - 糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α - 1 抗トリプシン)	5.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	6.5
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	13.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分	6.0
ヒアルロン酸 × 免疫グロブリン A / (α - 1 抗トリプシン)	3.7
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ / (α - 1 抗トリプシン)	4.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子	11.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × カテプシン D	6.5
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	4.0
ヒアルロン酸 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	6.0
ヒアルロン酸 × β - 2 - 糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	6.5
好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子 / (α - 1 抗トリプシン)	4.3
好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2 × 肝細胞増殖因子	6.5
好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2 / (α - 1 抗トリプシン)	3.7
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × カテプシン D	4.0
好中球エラスターゼ × 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B / (α - 1 抗トリプシン)	3.3
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α - 1 抗トリプシン)	4.7
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 肝細胞増殖因子	4.3
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C - C モチーフケモカイン 2 4	7.0
好中球エラスターゼ × カテプシン D × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	4.0
好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分 / (α - 1 抗トリプシン)	7.0

【 0 1 5 9 】

【表 20】

登録後 28 日以内の A K I 関連死	
パネル	第 3 の三分位の相対リスク ($p < 0.05$)
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	4.3
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	4.3
好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	4.3
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 肝細胞増殖因子	5.0
好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分	4.7
ヒアルロン酸 × 血清アミロイド P 成分	3.7
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ	3.3
好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子	4.0
好中球エラスターゼ × 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B	6.5
ヒアルロン酸 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	6.5

【 0 1 6 0 】

【表 2 1】

登録後 7 日以内の A K I 関連死	
パネル	第 3 の三分位の相対リスク ($p < 0.05$)
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C - C モチーフケモカイン 1 3	5.0
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 免疫グロブリン A	3.3
インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C - X - C モチーフケモカイン (- 1、 - 2、 - 3)	4.0
β - 2 - 糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	4.0
血清アミロイド P 成分 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	4.0
β - 2 - 糖タンパク質 1 × ヒアルロン酸 / (α - 1 抗トリプシン)	3.7
β - 2 - 糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α - 1 抗トリプシン)	3.7
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	4.7
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	7.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分	4.3
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ / (α - 1 抗トリプシン)	3.3
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子	6.0
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × カテプシン D	4.7
ヒアルロン酸 × 好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	3.3
ヒアルロン酸 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	4.3
ヒアルロン酸 × β - 2 - 糖タンパク質 1 × インスリン様成長因子結合タンパク質 7	4.7
好中球エラスターゼ × 肝細胞増殖因子 / (α - 1 抗トリプシン)	3.5
好中球エラスターゼ × メタロプロテアーゼ阻害剤 2 × 肝細胞増殖因子	4.7
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × カテプシン D	3.3
好中球エラスターゼ × 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー 1 1 B / (α - 1 抗トリプシン)	2.8
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 / (α - 1 抗トリプシン)	3.8
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × 肝細胞増殖因子	3.5
好中球エラスターゼ × インスリン様成長因子結合タンパク質 7 × C - C モチーフケモカイン 2 4	5.0
好中球エラスターゼ × カテプシン D × メタロプロテアーゼ阻害剤 2	3.3
好中球エラスターゼ × 血清アミロイド P 成分 / (α - 1 抗トリプシン)	5.0

【 0 1 6 1 】

当業者が本発明を行い、かつ使用するために、本発明を十分に詳細に記載し、実証したが、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な代替方法、変更、および改良が行われることは明らかである。本明細書に提供した実施例は、好ましい実施形態を代表するものであり、例示的であり、本発明の範囲に限定されるようには意図しない。当業者は、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 6 2 】

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。

【 0 1 6 3 】

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

10

20

30

40

50

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。

【 0 1 6 4 】

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。

10

【 0 1 6 5 】

他の実施形態を、以下の特許請求の範囲に記載する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 K 16/18

(31)優先権主張番号 61/410,880
(32)優先日 平成22年11月6日(2010.11.6)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/410,875
(32)優先日 平成22年11月6日(2010.11.6)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/410,878
(32)優先日 平成22年11月6日(2010.11.6)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/288,327
(32)優先日 平成21年12月20日(2009.12.20)
(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 グレイ, ジェフ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 7 5, ソラナ ビーチ, 4 1 7 ベイ メドウズ ウ
ェイ
(72)発明者 マクファーソン, ポール
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 2 4, エンシニタス, 1 4 4 9 エルバ コート
(72)発明者 ナカムラ, ケビン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 0 0 7, カーディフ バイ ザ シー, 2 4 0 9 ニュ
ーキャッスル アベニュー
(72)発明者 カンプ, ジェームス, パトリック
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 1 3 0, サン ディエゴ, 5 8 8 2 ゲーブルウッド
ウェイ

審査官 草川 貴史

(56)参考文献 米国特許出願公開第2 0 0 9 / 0 1 9 7 2 8 7 (U S , A 1)
国際公開第2 0 0 8 / 0 8 9 9 9 4 (W O , A 1)
特開2 0 0 3 - 0 8 1 8 3 8 (J P , A)
特表2 0 0 8 - 5 0 8 5 0 2 (J P , A)
国際公開第2 0 0 9 / 0 6 2 5 2 0 (W O , A 1)
国際公開第2 0 1 0 / 0 2 5 4 2 4 (W O , A 1)
W. K. Han et al., Urinary Biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury aft
er Cardiac Surgery, Clin. J. Am. Soc. Nephrology, 2 0 0 9 年 5 月, Vol. 4, No. 5, pp.
873-881, <http://cjasn.asnjournals.org/content/4/5.toc>

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
G 0 1 N 3 3 / 4 8 - 3 3 / 9 8
C 0 7 K 1 6 / 1 8
C 0 7 K 1 6 / 2 6
C 1 2 Q 1 / 3 7
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

专利名称(译)	用于肾损伤和肾衰竭的诊断和预后的方法和组合物		
公开(公告)号	JP6309434B2	公开(公告)日	2018-04-11
申请号	JP2014237875	申请日	2014-11-25
[标]申请(专利权)人(译)	阿斯图特医药公司		
申请(专利权)人(译)	精明的医药公司		
当前申请(专利权)人(译)	精明的医药公司		
[标]发明人	アンダーバーグジョセフ グレイジェフ マクファーソンポール ナカムラケビン カンブジェームスパトリック		
发明人	アンダーバーグ,ジョセフ グレイ,ジェフ マクファーソン,ポール ナカムラ,ケビン カンブ,ジェームス,パトリック		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543 C12Q1/37 C07K16/26 C07K16/18		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/347 G01N2800/52 G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/543.501.A G01N33/543.511.A C12Q1/37 C07K16/26 C07K16/18		
F-TERM分类号	4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QR72 4B063/QS07 4B063/QS34 4B063/QX01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA50		
优先权	61/308861 2010-02-26 US 61/410879 2010-11-06 US 61/410880 2010-11-06 US 61/410875 2010-11-06 US 61/410878 2010-11-06 US 61/288327 2009-12-20 US		
其他公开文献	JP2015064371A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及用于监测，诊断，预后和确定患有或怀疑患有肾损伤的受试者的治疗方案的方法和组合物。具体而言，本发明涉及使用多种测定法，其中一种或多种测定法被配置为检测选自透明质酸，免疫球蛋白A，免疫球蛋白G1，免疫球蛋白G2，胰岛素样生长因子- α ，结合蛋白7， α -1抗胰蛋白酶，血清淀粉样蛋白P成分，金属蛋白酶抑制剂2，肝细胞生长因子，细胞间粘附分子1， β -2-糖蛋白1，白细胞介素-1 β ，嗜中性粒细胞弹性蛋白酶，肿瘤坏死因子受体超家族成员11B，白细胞介素-11，组织蛋白酶D，C-C基序趋化因子24，C-X-C基序趋化因子6，C-C基序趋化因子13，C-X-C基序趋化因子-1，-2和-3，基质溶解素，白细胞介素-2受体 α 链，胰岛素样生长因子结合蛋白3和巨噬细胞集落刺激因子1作为肾损伤诊断和预后生物标志物。

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 O 1 A
C 1 2 Q 1/37 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 1 1 A
CO 7 K 16/26 (2006.01)	C 1 2 Q 1/37
CO 7 K 16/18 (2006.01)	CO 7 K 16/26

請求項の数 30 (全 106 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-237875 (P2014-237875)	(73) 特許権者	511053023
(22) 出願日	平成26年11月25日 (2014.11.25)		アスチュート メディカル、インコーポレ
(62) 分割の表示	特願2012-544950 (P2012-544950)		イテッド
原出願日	平成22年12月20日 (2010.12.20)		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
(65) 公開番号	特開2015-64371 (P2015-64371A)		121、サン ディエゴ、3550 ジェ
(43) 公開日	平成27年4月9日 (2015.4.9)		ネラル アトミックス コート、アール、
審査請求日	平成26年11月25日 (2014.11.25)	(74) 代理人	645、ビルディング 2
(31) 優先権主張番号	61/308,861		100114775
(32) 優先日	平成22年2月26日 (2010.2.26)	(74) 代理人	弁理士 高岡 亮一
(33) 優先権主張国	米国 (US)		100121511
(31) 優先権主張番号	61/410,879		弁理士 小田 直
(32) 優先日	平成22年11月6日 (2010.11.6)	(72) 発明者	アンダーバーグ、ジョセフ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、カリフォルニア州 92
			O24、エンシニタス、470 デラジ
			コート
			最終頁に続く

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