

Plasma symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations and glomerular filtration rate in cats with normal and decreased renal function

Marleen Brans, Sylvie Daminet, Femke Mortier, Luc Duchateau, Hervé P. Lefebvre, Dominique Paepe

INTRODUCTION

- CKDは老齢期の猫において約80%の有病率。
- 腎機能評価のゴールドスタンダードは糸球体濾過率（GFR）測定であるが実用的でない。
- 総合的に診断されるが、高窒素血症の存在はすでにGFRの50~60%の低下を示す。
- 早期に腎機能障害を検出できる感度の高いバイオマーカーが必要。
- SDMAは、血清クレアチニン(sCr)と比較して、高感度で腎機能障害を検出すると言われている。
- しかし、SDMAの診断性能に関する研究は限られている。

▷目的：SDMAが腎機能障害を検出するにあたって、sCrと比較して付加価値があるかどうかを検証。

MATERIAL AND METHODS

- レトロスペクティブ研究。（Small Animal Department of the Faculty Veterinary Medicine）。
- 【組み入れ基準】2009-2014年の5年間で、GFR測定およびスクリーニング検査を受けた猫の凍結血液サンプル。sCrまたはGFRが不明な症例、血漿サンプル不十分な症例および甲状腺機能亢進症罹患症例は除外。
- CKD (sCr >1.83mg/dl、USG <1.035、臨床症状)、糖尿病 (DM) および健康な対照群の3つのグループに分類。
- 凍結血漿サンプルを解凍し、SDMAを測定。
- 各バイオマーカー (sCr及びSDMA) とGFRの相関の強さを比較。
- SDMAとsCrの感度、特異度および適切なカットオフ値を評価。

RESULTS

- 49匹の猫（17匹CKD:11/17 IRIS stage II, 6/17 stage III、15匹DM、17匹健康）、さらにGFR値で分類 (table2)。
- CKD群ではGFRが優位に低く、sCrおよびSDMAが優位に高い (table3)。
- SDMAとGFRの相関性は中等度であり、sCrとGFRとの相関性も同等であった。
- GFR<1.7ml/(min kg)の腎機能障害を検出するには、SDMA 18 μg/dl、sCr 1.76mg/dlを閾値とすると、両バイオマーカーの感度および特異度の組み合わせが最適となる (table4)。
- SDMAおよびsCr診断性能はほぼ同等 (figure2-3)。

DISCUSSION

- SDMAは従来のsCrと比較して、GFRとの関連性および診断性能は同等である。
- SDMAはsCrに比べ、早期腎機能障害を高感度で検出するような付加価値はほとんどない。
- 横断的遡及的研究のため、継時的に症例を追跡していない。（非高窒素血症、IRIS stage 1の早期腎不全の症例のデーターがない）→早期腎機能障害の検出といった点に関して評価が十分にできていない。
- 本研究においてGFRの低下をより早期に検出できるといった点を付加価値としているが、本研究では初期の腎不全の症例が少ない。→評価が十分にできていない可能性。
- 使用した血液サンプルは最大8年保存されたものもある。→SDMA分析に対する長期保存の影響は明らかにされておらず、信頼性が高くないかもしれない。

REVIEW

- 腎機能障害を評価する際、本研究の結果を踏まえて、総合的な評価が必要。
- SDMAはsCrに比べわずかに特異度が低く、SDMAの結果に影響を及ぼす要因についてのさらなる研究に期待（なにが偽陽性の原因なのか）。

グループ	GFR (mL / [min kg])		
	<1.2	1.2 ≤ GFR <1.7	≥ 1.7
慢性腎臓病	15	1	1
糖尿病	0	2	13
元気	1	2	14
合計	16	5	28

TABLE2.エキソイオヘキソールクリアランス試験によるGFR測定に基づく49匹の猫の血漿サンプルの分類 (GFR<1.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 軽度腎機能障害、<1.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 進行した腎機能障害)

※CKDはsCr>1.83mg/dL,USG<1.035,および臨床症状から診断

	Cut-off	Cut-off GFR 1.7 mL/(min kg)		Cut-off GFR 1.2 mL/(min kg)	
		Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
SDMA _{plasma}	14 $\mu\text{g}/\text{dL}$	76.2 (52.8-91.8)	75 (55.1-89.3)	93.7 (69.8-99.8)	75.7 (57.7-88.9)
	18 $\mu\text{g}/\text{dL}$	71.4 (47.8-88.7)	96.4 (81.6-99.9)	87.5 (61.6-98.5)	93.9 (79.8-99.3)
sCr	161.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (1.83 mg/dL)	71.4 (47.8-88.7)	96.4 (81.6-99.9)	87.5 (61.7-98.4)	93.9 (79.8-99.3)
	155.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (1.76 mg/dL)	76.2 (52.8-91.8)	92.9 (76.5-99.1)	93.8 (69.8-99.8)	90.9 (75.7-98.1)

TABLE4.SDMAおよびsCrのカットオフ値が14 $\mu\text{g}/\text{dL}$ および161.8 $\mu\text{mol}/\text{L}$ (1.83mg/dL) の場合と、18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ および1.76mg/dLの場合の感度および特異度

- ・GFR<1.7mL/(min kg)を検出するにはSDMAは18 $\mu\text{g}/\text{dL}$,sCrは155.6 $\mu\text{mol}/\text{dL}$ (1.76mg/dL)を閾値とすると感度および特異度が最適となる。

	CKD n = 17	DM n = 15	Control n = 17	Total n = 49
Exo-iohexol GFR	0.9 (0.4) ^a	2.1 (0.6)	2.1 (0.5) ^a	1.7 (0.8)
sCr	249.7 (71.6) ^b [2.8 (0.8)]	111.6 (24.8) [1.3 (0.3)]	104.1 (25.9) ^b [1.2 (0.3)]	156.9 (82.4) [1.8 (0.9)]
SDMA _{plasma}	26.7 (9.9) ^c	12 (2.4)	12.5 (4.6) ^c	17.3 (9.5)
USG	1.020 (0.009)	1.036 (0.010)	1.045 (0.009)	1.033 (0.014)
TT4	24.3 (10.1)	14.7 (8.2)	30.2 (6.3)	23.7 (10.3)
Bodyweight	4.2 (1.2)	4.9 (1.2)	4.5 (1.3)	4.5 (1.2)
Age	10.3 (4.9)	9.5 (2.9)	10.5 (3.1)	10.1 (3.7)

TABLE3.各群および全体の各項目の平均値および(標準偏差SD)の概要

- ・SDMA,sCrおよびGFRは有意差を認めた。
- ・CKD猫は健康猫と比較し、GFRが有意に低く、sCrおよびSDMAは有意に高い。
- ・DM猫と健康猫間では有意差はなし

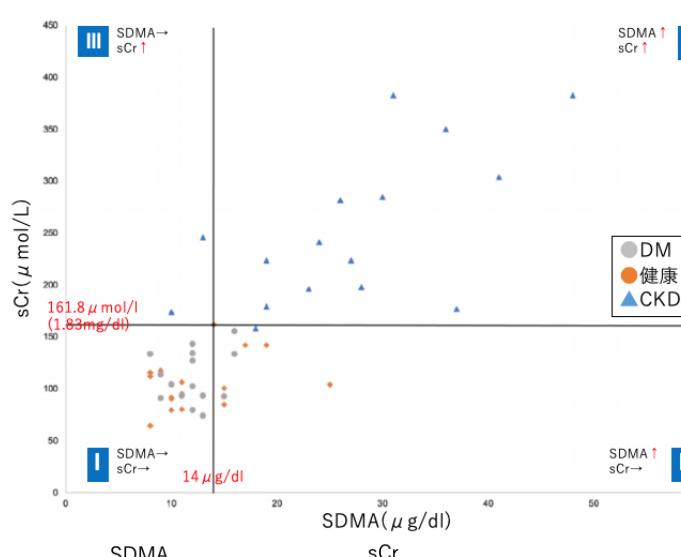


Figure1.SDMAおよびsCrの散

布図

- ・24/49匹はSDMAおよびsCrが基準値範囲で一致 (I)
- ・15/49匹はSDMAおよびsCrが基準値以上で一致 (II)
- ・5匹健康猫、3匹DM猫がSDMAのみ増加 (III) うち、6/8はGFR正常 (=SDMA偽陽性)、2/8はGFR低下
- ・CKDのうち2匹はsCrのみ増加 (III) GFR<1.7mL/(min kg)と<1.2mL/(min kg)が含まれる。 (=SDMA偽陰性)

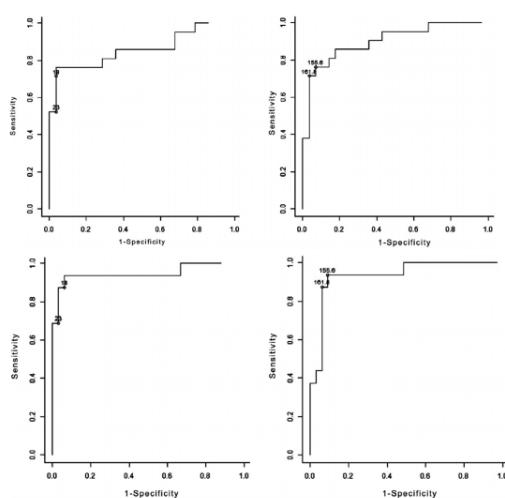


Figure2.軽度の腎機能障害 (GFR<1.7mL/[min kg])を検出する各バイオマーカーの診断性能を示すROC曲線。

- ・SDMAはAUCが0.86(95%CIが0.79~0.93)
- ・sCrはAUCが0.90(95%CI0.84~0.96)で同等

Figure3.明らかな腎機能障害 (GFR<1.2mL/[min kg])を検出する各バイオマーカーの診断性能を示すROC曲線。

- ・SDMAはAUCが0.95(95%CIが0.91~0.99)
- ・sCrはAUCが0.93(95%CI0.89~0.98)で同等