

# SDMAのわずかな高値が示すもの —腎臓病リスクの早期指標—



## 要約

- SDMAのわずかな高値が一度でも認められた犬猫の72%では、1年以内に再びSDMAが高値となった。
- SDMAのわずかな高値が持続した犬猫の81%では、最初の時点においてSDMAのみが上昇しており、クレアチニンは基準範囲内であった。
- 同群で、その後1年以内にクレアチニンが高値となったのは、約半数であった。
- SDMAやクレアチニンの高値は再検査が必要であり、早期診断・早期介入のためには、1ヵ月以内の再検査が推奨される。

## はじめに

腎機能の異常を早期に発見し、適切な治療を開始することは、動物の寿命を延ばすことに繋がる<sup>1,2,3</sup>。そのため、糸球体濾過量 (GFR) の早期指標であり、早ければ腎機能が25%喪失した時点で上昇するSDMAは重要である<sup>4,5</sup>。

SDMAのわずかな高値 (15–19  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) は、IDEXXの検査センターで測定したSDMAの検査結果の57%を占めている。このSDMAのわずかな高値は、初期の腎機能 (GFR) 低下を示唆しているかもしれないが、その臨床経過や転帰は十分に分かっていない。

そこで本研究では、初回の検査でSDMAがわずかな高値であった犬猫を中心に腎機能マーカーの経時的変化を1年以上追跡調査し、「SDMAの高値が持続する割合」、「SDMAの高値が持続する犬猫におけるクレアチニンの経時的な高値割合」および「SDMAの再検査の推奨時期」について検討した。

国際獣医腎臓病研究グループ (IRIS) とIDEXXは、腎臓病のステージング方法や腎臓病が疑われる際の精査方法の情報を提供している<sup>6,7</sup>。本研究では、これらの学術情報を元に研究をデザインし、1回目の検査でSDMAが高値、特にわずかな高値であった動物を中心に数千頭の犬猫における腎機能マーカーの経時的変化を1年間追跡調査した。

## 研究デザイン

2015年7月から22ヵ月間に米国のIDEXX検査センターで検査したすべての犬猫の血液化学検査パネルを研究対象とした。対象動物の年齢は1–25歳で、期間中にIDEXX SDMA®を含めた血液化学検査パネルを3回以上測定した個体を評価対象とした。

すでに腎機能障害のある犬猫を除外するため、初回の検査 (T0) でSDMAとクレアチニンが基準範囲内の犬猫のみを対象とした (SDMA  $\leq 14 \mu\text{g}/\text{dL}$ ; クレアチニン 犬  $\leq 1.5 \text{ mg}/\text{dL}$ , 猫  $\leq 2.3 \text{ mg}/\text{dL}$ )。1回目の再検査 (T1) では、T0の条件に合致した犬猫をそのまま含めた。2回目の再検査 (T2) では、T1から14日–12ヵ月後に検査を行った犬猫を対象とした。本結果と3回目の再検査以降の血液化学検査結果を総合して、「SDMAの高値が持続する割合」、「SDMAの高値が持続する犬猫におけるクレアチニンの経時的な高値割合」および「SDMAの再検査の推奨時期」を調査した。本研究では、再検査時にSDMAが高値となる割合をT1におけるSDMAが高値 ( $> 14 \mu\text{g}/\text{dL}$ ) であった犬16,523頭/猫16,454頭と、基準範囲内であった犬112,999頭/猫43,764頭という大規模集団で比較したことが、注目すべき点である。

## 方法

「SDMAの高値が持続する割合」は、T1のSDMAがわずかに高値 (15–19  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) であり、T2でもSDMAの高値 ( $> 14 \mu\text{g}/\text{dL}$ ) が認められた犬猫の割合として算出し、二項正確検定による95%信頼区間とともに示した。「SDMAの高値が持続する犬猫におけるクレアチニンの経時的な高値割合」は、累積の割合推移に使われるAalen-Johansen 推定量を用いて、SDMAが高値を示した後の任意の時点におけるクレアチニン高値の割合を算出して求めた<sup>8</sup>。「SDMAの再検査の推奨時期」は、T1のSDMAがわずかな高値 (15–19  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) であった犬猫において、「1ヵ月以内に再検査を行った場合」、「1–6ヵ月以内に再検査を行った場合」および「6–12ヵ月以内に再検査を行った場合」の3群に分け、再検査時 (T2) で高値を示す割合を同等性検定によって比較した。T2におけるSDMAの持続的高値の割合 $\pm 5\%$ を同等の範囲とし、Holm-Bonferroni補正による多重比較を行い、P値の有意水準は5%未満とした。

本研究では回顧的に収集したデータに依存していることによる制限がある。例えば、各個体の診断名、治療、転帰については不明である。また、3回以上の血液化学検査を受けているという条件によって、対象より積極的な治療を受けている個体、もしくはより状態の悪い個体に偏っている可能性がある。さらに、生存バイアスの結果、3回の血液化学検査を受けられずに死亡した個体は本研究に含まれていない可能性もある。分析データには腎機能マーカーの高値に対して、再検査を実施しなかった個体は含まれていない。また、血液化学検査の実施間隔は個体ごとに異なり、未同定の交絡因子による影響を受けた可能性や、すべての再検査結果を反映したものではない可能性がある。

## 結果

図1には、1回目の再検査 (T1) のSDMAの数値ごとに、2回目の再検査 (T2) でSDMAが高値となった割合を示した。T1のSDMAが基準範囲以下 ( $\leq 14 \mu\text{g/dL}$ ) であった犬猫において、T2でSDMAの高値が認められた割合は9%のみであった。SDMAのわずかな高値 ( $15\text{--}19 \mu\text{g/dL}$ ) を認めた犬猫の全体平均は48%であり、T1のSDMAが基準範囲内であった犬猫における割合よりも5倍以上高かった。

また、T1ではSDMAがわずかに高値であったが、T2では基準範囲内に戻った犬猫の約半数で、1年以内に再度SDMAが高値となった。

### T1のSDMAの数値ごとのSDMAの持続的な高値割合

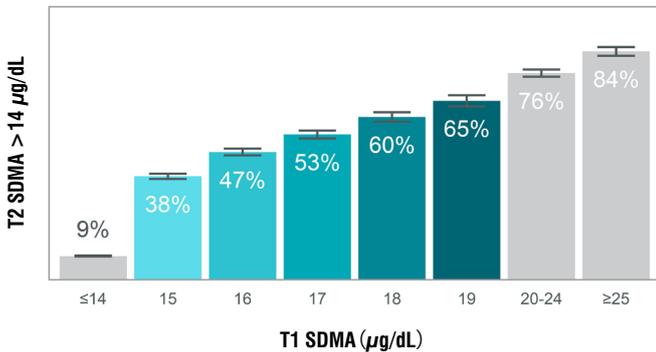


図1. T1のSDMAの数値ごとのSDMAの持続的な高値割合。

### T1のSDMAのわずかな高値後の再検査における、SDMA高値のリスク割合

72% が1年以内にさらなるGFR低下を発生するリスクを伴う 28% がGFRの回復を経験

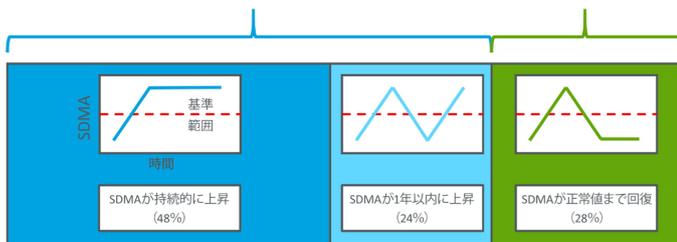


図2. SDMAがわずかに高値であった犬猫の72%で、その後1年以内に再度SDMAが上昇。

すなわち、T1・T2ともにSDMAが高値を示した犬猫を合わせて考えると、SDMAのわずかな高値が1度見られた場合に1年以内にさらなるGFRの低下を起すリスクは72% (48%+24%) であった (図2)。

図3には、T1ではSDMAがわずかに高値であり、T2でもSDMAの高値 ( $> 14 \mu\text{g/dL}$ ) が持続していた犬猫における、クレアチニン高値の割合を経時的に示した。T1では、19%の犬猫でクレアチニンの高値を認め、1年後は48%であった。

T2におけるSDMAの再検査間隔は、症例によって様々であった。「1か月以内に再検査を行った場合」、「1-6か月以内に再検査を行った場合」および「6-12か月以内に再検査を行った場合」の3群間におけるSDMAの高値の持続割合をそれぞれ比較した結果、高値の持続割合は同等であり、 $\pm 5\%$ の範囲内であった (1-6か月:  $P < .001$ ; 6-12か月:  $P < .001$ )。

### SDMAの持続的な高値が見られた犬猫における、クレアチニンの経時的な高値割合

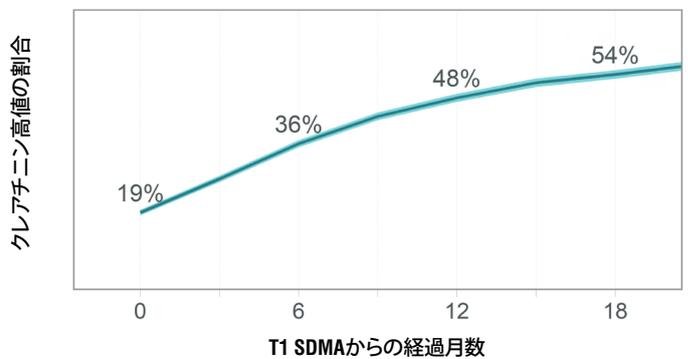


図3. 持続的なSDMAのわずかな高値は、クレアチニンの高値よりも先行。

## 考察

本研究では、SDMAのわずかな高値が一度でも見られた場合、多くはGFRの低下を最初に示す指標となり、かつその高値は継続して見られることが分かった。さらに、その発生割合や時期、腎臓マーカーの推移の傾向を明らかにした。

特筆すべきは、初回のSDMAの値が高いほど、SDMA高値が持続する割合も高くなることである。また、ひとたびSDMAの高値が見られた犬猫が持続的に高値を示す割合 (48%) は、それまでの検査でSDMAが基準範囲内であった犬猫 (9%) と比較すると約5倍高かった。これらの結果から、SDMAのわずかな高値が1度でも認められた場合、GFRの低下は継続している可能性が高く、このような犬猫には精査と再検査が必要であることを強く示すものである。数値が高いほど持続的高値の発生割合が高くなることは、クレアチニンでも確認されているが (IDEXX 未発表データ)<sup>9</sup>、SDMAの持続的高値を示した犬猫の81%はSDMAのみがGFR低下を示す唯一の指標であったため、SDMAはクレアチニンよりも鋭敏にGFRの変化を捉えることが改めて示された。

本研究でも見られたように、GFRの低下した犬猫すべてでSDMAの高値が持続するわけではない。SDMAが基準範囲内に戻る原因としては、初期の慢性腎臓病(SDMAは基準範囲の上限を前後する)<sup>10</sup>、急性イベントからの回復(例:脱水、腎毒性)<sup>11,12</sup>、腎機能の代償、生理的変動や検査誤差、治療の成功(例:輸液、抗生剤、高血圧の治療、食事管理)<sup>10,11</sup>などが考えられる。

本研究において、SDMAがわずかな高値から基準範囲内に戻った後に検査を行った際、約半数(46%)の犬猫で再びSDMAが高値となった。このことは、ひとたびSDMAが高値となると、一旦、基準範囲内に戻ったとしても、将来的にGFRの低下を起こす可能性が高いことを示唆している。

SDMAが持続的に高値を示す犬猫でクレアチニンが高値となる時期を長期間観察した結果、GFRの低下がどのように進行するかが明らかとなった。本結果では、SDMAはクレアチニンよりも早期に高値となることが多く、初回のSDMAのわずかな高値から1年以内に約半数の犬猫でクレアチニンが高値となった。このことは、SDMAがクレアチニンよりも早期に上昇するとする過去の報告と一致するものであり<sup>4,5,14</sup>、SDMAがわずかな高値をはじめとして、腎機能マーカーがいつ、どのように推移していくかを表すものである。

再検査を実施することで、腎臓病の診断やGFRの回復の確認をすることができる。本研究では、SDMA高値後の再検査を1ヵ月以内に実施した犬猫は、全体の16%のみだった。しかし、「1ヵ月以内に再検査した場合」と「1年以内に再検査した場合」とでは、SDMAの高値の持続割合に差は認められなかった。早期に再検査を実施することで、クレアチニンが上昇するよりも前に早期診断が可能となり、より効果的な介入が期待できる。

## 結論

本研究では、一度のSDMAのわずかな高値を正しく認識し、精査を行うことの重要性が示された。SDMAのわずかな高値が認められた場合は、適切に再検査を進めることが、GFRの持続的低下や腎臓病の発見に繋がる。本研究の結果から、疾患がどのように進行していくかが明らかになり、異常値が見られた場合は1ヵ月以内にIDEXX SDMA®を含めた再検査を行うことが推奨された。さらに、GFRが一度回復したとしても、SDMAとクレアチニンの経時的なモニタリングが必要であることが強く示唆された。

## 引用文献

1. Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000–2002). *J Vet Intern Med.* 2008;22(5):1111-1117. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.01663.x
2. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x
3. Jacob F, Polzin DJ, Osborne CA, et al. Clinical evaluation of dietary modification for treatment of spontaneous chronic renal failure in dogs. *JAVMA.* 2002;220(8):1163-1170. doi:10.2460/javma.2002.220.1163
4. Nabity MB, Lees GE, Boggess MM, et al. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *J Vet Intern Med.* 2015;29(4):1036-1044. doi:10.1111/jvim.12835
5. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Jewell DE. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2014;28(6):1676-1683. doi:10.1111/jvim.12445
6. IDEXX Laboratories. IDEXX SDMA algorithm. [www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf](http://www.idexx.com/files/idexx-sdma-test-algorithm.pdf). Accessed March 26, 2020.
7. International Renal Interest Society. IRIS staging of CKD (modified 2019). [www.iris-kidney.com/pdf/IRIS\\_Staging\\_of\\_CKD\\_modified\\_2019.pdf](http://www.iris-kidney.com/pdf/IRIS_Staging_of_CKD_modified_2019.pdf). Accessed March 26, 2020.
8. Odd A. Nonparametric inference in connection with multiple decrement models. *Scand J Statist.* 1976;3(1):15-27.
9. Data on file at IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA. (ID: 091\_191231143138)
10. Hall JA, MacLeay J, Yerramilli M, et al. Positive impact of nutritional interventions on serum symmetric dimethylarginine and creatinine concentrations in client-owned geriatric cats. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153654. doi:10.1371/journal.pone.0153654
11. Dicker SE, Shirley DG. Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J Physiol.* 1971;219(3):507-523. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009675
12. Hayslett JP. Functional adaptation to reduction in renal mass. *Physiol Rev.* 1979;59(1):137–164. doi:10.1152/physrev.1979.59.1.137
13. Relford R, Robertson J, Clements C. Symmetric dimethylarginine: improving the diagnosis and staging of chronic kidney disease in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):941-960. doi:10.1016/j.cvs.2016.06.010
14. Hall JA, Yerramilli M, Obare E, Yerramilli M, Almes K, Jewell DE. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2016;30(3):794-802. doi:10.1111/jvim.13942