

Diagnostic update

IDEXX Cystatin B Test

IDEXX Cystatin B는 질병 등의 사유로 동물병원에 내원하는 개와 고양이에게 활용 가능한 신장 손상 바이오마커이다. SDMA와 creatinine과 같은 functional markers (기능 마커)가 사구체 여과율의 변화를 반영하는 반면, Cystatin B는 급성 또는 만성 신장 세뇨관 상피세포의 손상이 있을 때 증가한다. Cystatin B는 기능 마커의 변화에는 영향을 주지 않는 무증상 손상에서도 증가할 수 있다.

배경

급성 신손상은 환자의 높은 이환율 및 사망률과 관련이 있다. 신장 투석을 포함한 의료 관리의 발전에도 불구하고 사례 치사율은 60%에 이를 수 있다.^{1,2,3} 반려 동물의 신장 손상 진단은 역사적으로 creatinine, urea, 그리고 최근 SDMA와 같은 기능 마커의 급격하거나 예상치 못한 변화에 의존해 왔다. 기능 마커는 사구체여과율 (GFR)을 반영하기에 증가하는데 수시간 내지 수일이 걸릴 수 있어서 이 기간 동안 급성 신손상이 인식되지 않은 채로 남을 수 있다. 기능 마커가 증가하기 전에 신장 손상을 식별하는 것은 수의사가 무증상 시기에 개입하여 그렇지 않으면 나쁜 결과를 초래할 수 있는 신장 손상의 결과를 바꿀 수 있는 기회를 제공한다.

급성 신손상 (AKI)은 4단계로 특징지어진다: 손상 중 또는 손상 직후 발생하는 시작; 저산소증, 허혈 및 염증으로 인한 세포 손상이 신장 세포의 괴사 및 세포 사멸로 이어지는 확장; 질소혈증, 요독증 또는 둘 다를 특징으로 하는 유지; 질소혈증이 개선되고 세뇨관 상피 세포가 복구될 때 회복. 시작 및 확장의 첫 두 단계 동안 임상 징후는 수의사뿐만 아니라 보호자에게도 분명하지 않을 수 있다.⁴ 새로운 소변 바이오마커가 신장 세뇨관 상피 세포의 손상을 반영하고 수의사가 잠재적으로 가역적인 신장 손상을 해결할 수 있다는 강력한 임상 증거가 있다.⁵⁻⁸

이전에는 만성신장병 (CKD)과 AKI는 별개의 질환으로 간주되었으나 최근 몇 년 동안 손상에 관한 새로운 바이오마커의 연구에서 이들이 몇 가지 공통적인 특성을 공유한다는 것을 시사한다.^{5,9,10} 상대적으로 가벼운 손상이나 신장 기능의 변화가 더 심각한 기저 질환을 시사할 수 있음을 이해하게 되었다. 신장의 기능과 그 기능이 생화학적 마커에 반영되는 방식 사이의 관계(GFR의 실질적인 변화가 발생해야 검사 결과에 반영되는 점)를 고려해야 한다. 남아있는 네프론의 보상 능력이 GFR의 감소 정도를 과소평가하게 할 수 있기에, 특히 손상이 뚜렷하지 않을 때 신장의 전반적인 건강을 평가하는 데 있어 손상 마커의 가치가 더욱 드러나게 된다.^{11,12}

신장 손상은 원발적 신장 손상 또는 신장의 상태로 인한 이차적인 손상을 포함한 다양한 원인에 의해 발생할 수 있다.⁵ 신장 근위 세뇨관의 상피 세포와 Henle의 두꺼운 상승 고리는 네프론에서 대사적으로 가장 활성이 높은 부분이며 특히 손상에 취약하다.¹³ Cystatin B는 신장 세뇨관 상피 세포에 손상 또는 파괴가 있을 때 소변으로 방출되는 작은 (약 11 kDa) 세포 내 단백질이다.⁵

Cystatin B 생물학

Cystatin B는 많은 포유류 세포에 존재하나, 전신 순환에서는 다양으로 발견되지 않는다. 시스타틴 계열의 단백질 분해 효소 억제제의 일원으로서, 리소좀에서 단백질 분해 효소가 누출되지 못하게 보호하는 역할을 한다. Cystatin B는 겐타마이신 투여에 따른 이차적인 신장 근위세뇨관 독성 검출에 민감한 것으로 나타났으며, 파열된 신장 세포에서는 정제되었지만 스트레스를 받은 신장 세포에서는 정제되지 않았다. 이는 소변에서 발견되는 Cystatin B가 신세뇨관 상피 세포의 세포자멸 또는 괴사에서 유래할 가능성이 있음을 시사한다.⁵

임상 활용도

IDEX Cystatin B Test는 신장 관류에 이차적인 영향을 미칠 수 있는 비신장 질환을 포함하여 신장 손상이 의심되거나 가능성이 있는 개와 고양이에게 적용한다. 또한 이전에 신장 질환이 진단된 환자에게 적용하여 만성신장병이 안정적인지 진행성인지 구별하는 데 도움이 될 수 있다.¹⁴ 소변의 Cystatin B 농도가 증가하면 활동성 및/또는 급성 손상 가능성이 있음을 시사한다.^{6,7,14,15} 독소 노출이 알려져 있거나 의심되는 환자 또는 잠재적으로 신독성이 있는 약물을 투여받는 환자의 경우, Cystatin B는 SDMA 및 creatinine과 같은 기능 마커의 변화가 없는 경우에도 세뇨관 손상에 대한 통찰력을 제공할 수 있다. 세뇨관 손상은 저혈압, 저혈량증, 발열 및 혈관염을 포함한 비신장 질환의 결과로 발생할 수도 있다.¹⁶

Cystatin B 와 SDMA

Cystatin B는 신장 질환이나 손상이 알려진 환자 또는 의심되는 환자에서 SDMA를 보완하여 신장 건강을 평가한다. SDMA가 선별검사 또는 일상적인 건강검진 방문을 포함하여 모든 화학 패널의 일부로 권장되는 반면, Cystatin B는 신장 손상의 우려가 없는 건강한 동물에는 권장하지 않는다. 신장 기능의 변화가 없거나 잠재적인 신장 손상의 징후가 없는 환자에서 증가된 Cystatin B 농도는 임상 발현의 맥락에서 해석되어야 한다. 기능 마커의 증가 없는 경우에도 Cystatin B의 증가는 무증상 손상을 나타낼 수 있다. 알려진 기저 질환이나 신장 손상의 위험이 없는 건강한 개나 고양이는 Cystatin B의 농도가 증가되지 않을 것으로 예상된다.

IDEXX Cystatin B test 결과 해석

IDEXX Cystatin B Test는 소변 내 Cystatin B 농도를 응집 기술로 측정하는데, 시약에는 항체가 코팅된 입자가 완충용액과 결합되어 있다. Cystatin B가 검체에 존재하면 코팅된 입자가 응집되고 이후 용액의 불투명도 변화가 수치로 변환되어 ng/mL로 보고된다. 이 테스트는 정밀도, 정확도, 잠재적인 검체 간섭 및 검체 안정성을 평가하여 개와 고양이 소변에서 검증되었다.¹⁷

Cystatin B의 보고 가능한 범위는 50–2500 ng/mL이다. Cystatin B의 소변 농도 < 100 ng/mL는 신장 손상의 가능성이 감소했음을 나타내는 반면, 결과 ≥ 100 ng/mL는 신장 손상의 위험이 증가했음을 나타낸다. 보고 가능한 범위 내의 결과는 수치를 받게 된다. 50 ng/mL 미만 및 2500 ng/mL 초과 결과의 결과는 각각 < 50 ng/mL 및 > 2500 ng/mL로 보고된다.

SDMA 나 creatinine이 참고범위(RI) 이내이고 요농축능이 적절한 소변에서 Cystatin B 농도가 증가하면 활성 (진행 중인) 신장 손상이 있을 수도 있음을 시사한다. 유사하게, 초기 IRIS* AKI 등급 I 또는 II에 있는 환자는 여전히 무증상 신장 손상을 경험하는 동안 임상 징후나 기능 마커의 변화를 나타내지 않을 수 있다. Cystatin B 농도(≥ 100ng/mL)가 증가한 환자는 24-48시간 이내에 신기능 마커와 함께 완전 요분석과, Cystatin B를 확인해야 한다.

SDMA과 creatinine이 참고범위(RI) 이상 증가하고 요농축능이 부적절한 소변의 Cystatin B 농도가 증가하면 활동성/급성 신장 손상이 발생한 것으로 예상된다. 현재의 신장 결손을 해결하고 생화학적 장애와 배뇨량 확인을 위해 환자를 면밀히 모니터링 하고 영상, UPC 비율, 요 배양 및 감수성 검사 등의 추가 진단을 고려한다. Cystatin B 농도 < 100 ng/mL는 검사 당시 신장 손상이 없음을 나타낸다. 예상 범위 내의 결과에도 불구하고 신장 손상이 의심되는 경우 5-7일 이내에 Cystatin B와 요검사를 다시 확인할 수 있다.

실험 조건에서, doxycycline hyclate을 Cystatin B 농도 250 ng/mL 이하의 소변검체에 첨가했을 때 간섭이 발생 하였음이 나타났다.¹⁷

검체 요건

IDEXX Cystatin B test에는 첨가제가 없는 멸균 용기에 담긴 개 및 고양이 소변 검체만 허용된다. 방광 천자, 자연 배뇨 (중간 배뇨 검체), 카테터 이용하여 채취한 소변 모두 가능하다. 냉장 보관이 필요하며 냉동 보관은 권장되지 않는다.

검체 안정성

개와 고양이 소변에서 Cystatin B의 안정성은 4°C에서 14-16일 동안 유지한 검체에서 측정하여 분석하였고, 2°C-8°C에서 최소 10일 안정하게 유지됨을 확인하였다. 냉동은 권장하지 않고 있다.

References

- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB. A retrospective case-control of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med.* 1997;11(2):58–64. doi:10.1111/j.1939-1676.1997.tb00074.x
- Segev G, Kass PH, Francey T, Cowgill LD. A novel clinical scoring system for outcome prediction in dogs with acute kidney injury managed by hemodialysis. *Vet Intern Med.* 2008;22(2):301–308. doi:10.1111/j.1939-1676.2008.0063.x
- Rimer D, Chen H, Bar-Nathan M, Segev G. Acute kidney injury in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and outcome. *J Vet Intern Med.* 2022;36(2):609–618. doi:10.1111/jvim.16375
- Ross L. Acute kidney injury in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(1):1–14. doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.003
- Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: the role of novel biomarkers as early and accurate diagnostic. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):961–993. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.011
- Gordin E, Gordin D, Vitanen S, et al. Urinary clusterin and cystatin B as biomarkers of tubular injury in dogs following envenomation by the European adder. *Res Vet Sci.* 2021;134:12–18. doi:10.1016/j.rvsc.2020.11.019
- Harjen HJ, Anfinson KP, Hultman J, et al. Evaluation of urinary clusterin and cystatin B as biomarkers for renal injury in dogs envenomated by the European adder. *Top Companion Anim Med.* 2022;46:100586. doi:10.1016/j.tcam.2021.100586
- Bar-Nathan M, Chen H, Rimer D, Segev G. Long-term outcome of dogs recovering from acute kidney injury: 132 cases. *J Vet Intern Med.* 2022;36(3):1024–1031. doi:10.1111/jvim.16435
- Cowgill LD, Polzin DJ, Elliott J, et al. Is progressive chronic kidney disease a slow acute kidney injury? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):995–1013. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.001
- Cowgill L. Grading of acute kidney injury. International Renal Interest Society. 2016. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/pdf/4_ldc-revised-grading-of-acute-kidney-injury.pdf
- Syme H. CKD early diagnosis. International Renal Interest Society. 2019. Accessed September 28, 2023. www.iris-kidney.com/education/education/early_diagnosis.html
- Fattah H, Layton A, Vallon V. How do kidneys adapt to a deficit or loss in nephron number? *Physiology.* 2019;34(3):189–197. doi:10.1152/physiol.00052.2018
- Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):629–646. doi:10.1038/nrneph.2017.107
- Segev G, Vaden S, Ross S, et al. Urinary cystatin B differentiates progressive versus stable stage I chronic kidney disease in dogs [ACVIM Abstract NU27]. *J Vet Intern Med.* 2022;36(6):2433–2434. doi:10.1111/jvim.16541
- Hezzell MJ, Foster JD, Oyama MA, et al. Measurements of echocardiographic indices and biomarkers of kidney injury in dogs with chronic kidney disease. *Vet J.* 2020;255:105420. doi:10.1016/j.tvjl.2019.105420
- Dunaevich A, Chen H, Musseri D, et al. Acute on chronic kidney disease in dogs: etiology, clinical and clinicopathologic findings, prognostic markers, and survival. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2507–2515. doi:10.1111/jvim.15931
- Data on file at IDEXX Reference Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.

*IRIS is the International Renal Interest Society.

Published October 2023

The information contained herein is intended to provide general guidance only. As with any diagnosis or treatment, you should use clinical discretion with each patient based on a complete evaluation of the patient, including history, physical presentation, and complete laboratory data. With respect to any drug therapy or monitoring program, you should refer to product inserts for a complete description of dosages, indications, interactions, and cautions.

© 2024 IDEXX Laboratories, Inc. All rights reserved. • 09-2691554-00

All ®/TM marks are owned by IDEXX Laboratories, Inc. or its affiliates in the United States and/or other countries. The IDEXX Privacy Policy is available at idexx.com.