

内科的腎疾患腎機能評価における cystatin-C の有用性 — β_2 -microglobulin, α_1 -microglobulin, クレアチニンとの比較—

堀田 修 遊佐なを子 向山 一郎* 田熊 淑男

Usefulness of serum cystatin-C as a marker of the renal function : a comparative evaluation with β_2 -microglobulin, α_1 -microglobulin and creatinine

Osamu HOTTA, Naoko YUSA, Ichiro MUKAIYAMA*, and Yoshio TAGUMA

Department of Nephrology, Sendai Shakaihoken Hospital, Miyagi,

*Tomakomai Clinical Laboratory, Hokkaido, Japan

We evaluated the usefulness of cystatin-C as a marker of renal function. Serum cystatin-C level was measured using latex agglutination tests in 885 patients with various forms of renal disease and 200 healthy subjects. In addition to cystatin-C, serum β_2 -microglobulin, α_1 -microglobulin and serum creatinine (Scr) were measured concomitantly in the same sample. The serum cystatin-C level inversely correlated more closely with creatinine clearance (Ccr) ($r = -0.90$) than serum β_2 -microglobulin ($r = -0.85$), α_1 -microglobulin ($r = -0.74$) and Scr ($r = -0.78$). In patients with mildly impaired renal function (defined as Ccr 71 ~ 90 ml/min), a significant increase in cystatin-C level was observed in 24 % of patients, whereas elevated β_2 -microglobulin and Scr were seen in 8 % and elevated α_1 -microglobulin was seen in 17 %. In patients with normal renal function (defined as Ccr ≥ 100 ml/min), increased cystatin-C level was observed in 7 % of patients, whereas β_2 -microglobulin was seen in 2 %, Scr in 2 % and α_1 -microglobulin in 11 %.

These data suggest that cystatin-C is a better marker of glomerular filtration than β_2 -microglobulin, α_1 -microglobulin and Scr. Moreover cystatin-C measurement offers improved clinical sensitivity as a screening test for early renal damage.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 797-803.

Key words : cystatin-C, β_2 -microglobulin, α_1 -microglobulin, renal function

緒 言

慢性糸球体腎炎, 糖尿病性腎症をはじめとする内科的腎疾患の病態診断, 経過観察, 予後の推測などを目的に種々の検査方法による腎機能の評価が行われている。なかでも, 糸球体濾過率(GFR)が最も重要な位置にある。本邦では, 欧米にみられるような放射性同位元素を利用した測定法は確立されておらず, また, GFR測定の golden standard であるイヌリンクリアランス (Cin)¹⁾ も日常診療の検査には不向きである。そのため, 内因性物質のなかで Cin に近似した値をとるクレアチンクリアランス (Ccr) によ

る GFR の評価が最も普及している。

しかしながら, Ccr の測定には確実な蓄尿が必須であり, 外来診療における腎機能評価の検査としては一時点の採血により腎機能が評価できる検査法が理想である。近年, 血清中のシスタチン C (Cys-C) の測定が GFR の指標として優れているとの報告が多い²⁻⁷⁾。今回われわれは, 現在, 種々の内科的腎疾患の病態において簡便な GFR の指標としてすでに日常臨床の場で広く用いられている血清 β_2 -microglobulin (β_2 -m)^{8,9)}, ならびに GFR 低下に伴い血中濃度増加が知られている α_1 -microglobulin (α_1 -m)^{10,11)} および血清クレアチニン (Scr) を Cys-C と比較検討し, そ

の有用性を評価した。

方法

1. 試料

試料は1990年12月から1999年2月の間に仙台社会保険病院入院中に血清採取後、当院腎センター研究部に凍結保存(-70°C)した2,062検体のなかから種々の病態にわたる885検体を無作為に抽出した(男性486例:年齢43±22歳, 女性399例:年齢42±24歳)。このうち324検体においては、血清採取と同時期に24時間Ccr(Jaffé法)の測定が実施されていた。

原疾患の内訳はIgA腎症340例, 急速進行性腎炎75例, 急性糸球体腎炎36例, 膜性増殖性糸球体腎炎30例, 膜性腎症50例, 微小変化型ネフローゼ症候群20例, 巣状糸球体硬化症19例, 糖尿病性腎症53例, 腎硬化症28例, 紫斑病性腎炎21例, ループス腎炎28例, 急性腎不全16例, アミロイドーシス12例, 特発性腎出血52例, 溶血性尿毒症症候群8例, 急性腎盂腎炎7例, 急性間質性腎炎5例, 慢性間質性腎炎2例, 骨髄腫腎4例, 腎生検未実施の慢性腎不全70例, 確定診断不明9例である。

骨髄腫以外の担癌患者ならびに腎以外の感染症合併例, 原病以外の炎症性疾患の合併が明らかな症例は対象から除外した。

2. 測定法

血清Cys-C, β_2 -m, α_1 -mはいずれもスペリオールシリーズ(日本DPCコーポレーション, 千葉)を用い, ラテックス凝集比濁法により測定した¹²⁾。測定機器は日立7150型自動分析装置を使用した。ScrはJaffé法にて測定した。

3. 基準範囲

基準範囲は肝機能, 尿酸値が正常, かつ他の検診検査項目でも異常を認めなかった検診受検者男性100人(年齢47±13歳), 女性100人(年齢48±12歳)を無作為に抽出し, 国際臨床化学連合(IFCC)のガイドライン¹³⁾に従いノンパラメトリック法により求めた。基準範囲の設定に先立ち, この群における各測定項目の男女間の有意差検定を行ったところ, β_2 -m以外のすべての項目に有意差を認めため, β_2 -m以外の項目はすべて男女別の基準範囲を設定した。検定結果はScr:男性0.8~1.3 mg/dl, 女性0.7~1.1 mg/dl, β_2 -m:1.10~2.35 mg/l, α_1 -m:男性13.8~28.8 mg/l, 女性11.3~24.8 mg/l, Cys-C:男性0.66~1.03 mg/l, 女性0.61~0.98 mg/l (Fig. 1), β_2 -m/Cys-C

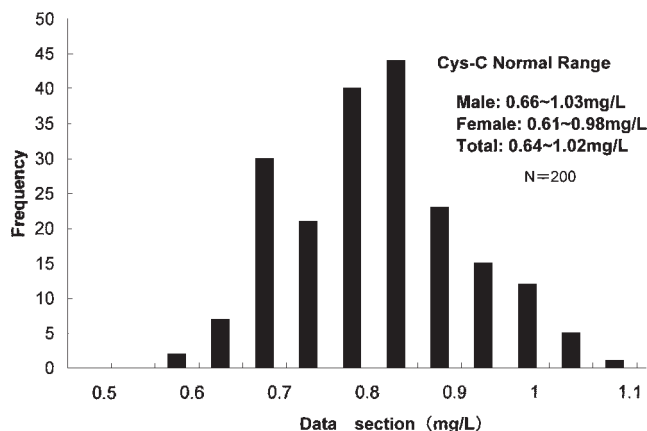


Fig. 1. Histogram of Cys-C of normal individuals

Table 1. Regression coefficient among parameters

	Regression coefficient
Cys-C vs β_2 -m	0.88
α_1 -m	0.83
Scr	0.89
β_2 -m vs α_1 -m	0.76
Scr	0.82
α_1 -m vs Scr	0.80

比:男性1.46~2.66, 女性1.59~2.90であった。したがって, 異常高値はScr:男性1.4 mg/dl以上, 女性1.2 mg/dl以上, β_2 -m:2.36 mg/l以上, α_1 -m:男性28.9 mg/l以上, 女性24.9 mg/l以上, Cys-C:男性1.04 mg/l以上, 女性0.99 mg/l以上, β_2 -m/Cys-C比:男性2.67以上, 女性2.91以上とした。

統計解析はStatView Ver 4.5を用いた。数値は平均値±標準偏差で示した。2群間の比較はt検定によった。p<0.05を有意水準とした。

結果

1. 各パラメータ間の相関

血清885検体のCys-C, β_2 -m, α_1 -mならびにScrの各パラメータ間の相関係数はTable 1に示すごとく, Cys-Cと β_2 -mならびにCys-CとScrが最も強い相関を認めた。

Ccrを測定していた324検体においてCcrと各パラメータとの相関を検討した。相関関係が曲線的な傾向を示したため, 回帰式は曲線回帰式(対数近似)を採用した。曲線近似結果はCys-Cとの相関が最も強く($r=-0.90$), 次いで

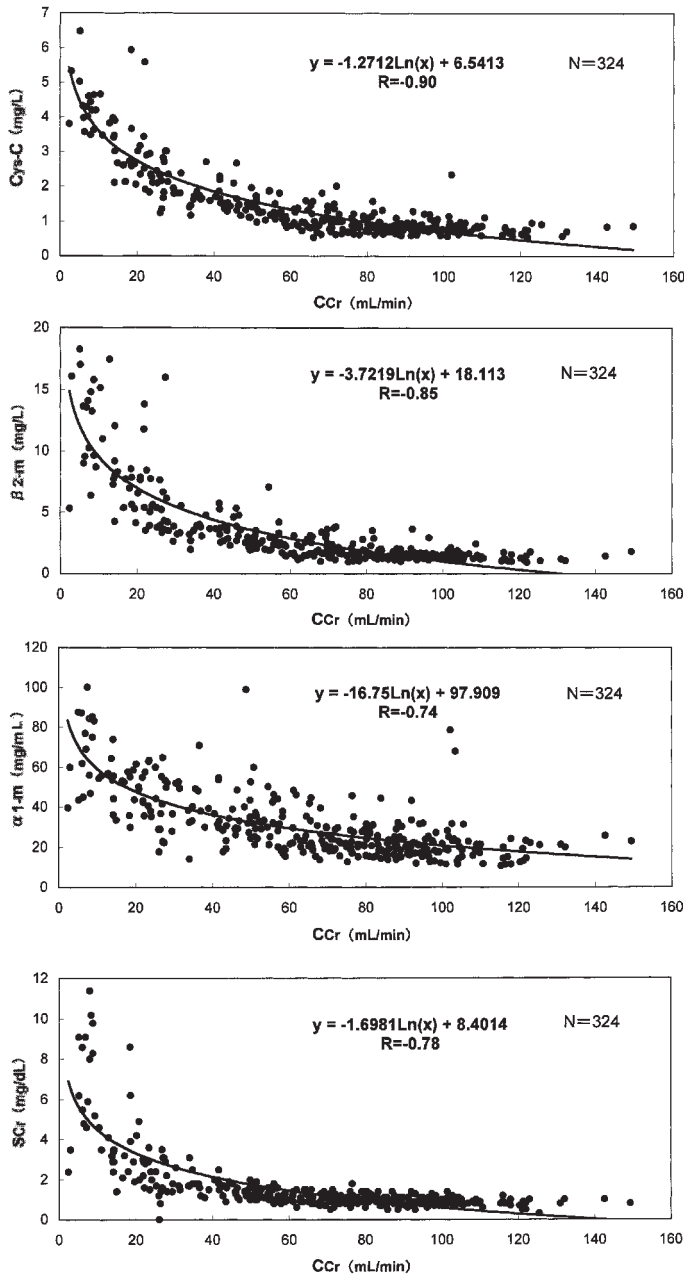


Fig. 2. Correlation between Ccr and Cys-C, β_2 -m, α_1 -m and Scr

β_2 -m ($r = -0.85$), Scr ($r = -0.78$), α_1 -m ($r = -0.74$) の順であった (Fig. 2)。

2. 軽度腎機能低下症例における各パラメータ

885 症例のうち Ccr 71 ml/min 以上 90 ml/min 以下 (軽度腎機能低下群, $n = 76$) と腎機能正常とみなすことができる Ccr 100 ml/min 以上の症例 (腎機能正常群, $n = 44$) の 2 群について、各パラメータの異常値出現頻度を検討した。ここでは Ccr 自体が必ずしも再現性に優れた厳密な検査法とはいえないことを考慮し、Ccr 100 ml/min 以上

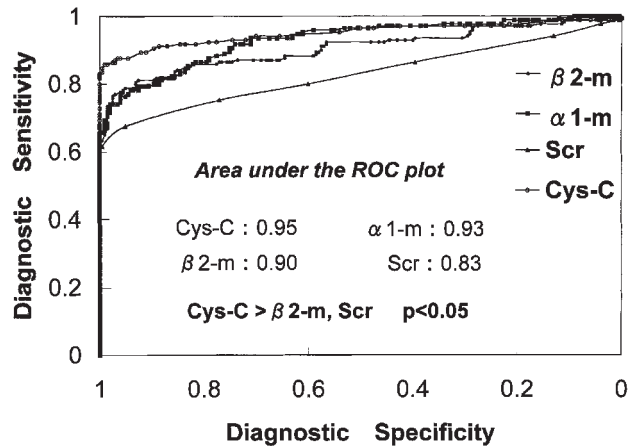


Fig. 3. Non-parametric ROC plots demonstrating the relative ability of serum concentration of Cys-C, β_2 -m, α_1 -m and Scr to distinguish between normal and decreased Ccr in 169 patients with various renal diseases

を腎機能正常とみなした。

軽度腎機能低下群において Scr, Cys-C, β_2 -m, あるいは α_1 -m が異常値を示す頻度は Cys-C が 18/76 (24%) で最も高く、次いで α_1 -m: 13/76 (17%), Scr: 9/76 (12%), β_2 -m: 6/76 (8%) であった。一方、腎機能正常群において異常高値を呈した症例は Scr: 1/44 (2%), β_2 -m: 1/44 (2%), Cys-C: 13/44 (7%), α_1 -m: 5/44 (11%) であった。

3. Receiver operating characteristic (ROC) 分析における Cys-C と β_2 -m の比較

885 症例のうち、実際に腎機能低下を有するとみなすことのできる Ccr 71 ml/min 未満の群 ($n = 169$) を腎機能低下群、基準範囲の設定に用いた健常者を対照群とし、Cys-C と β_2 -m, α_1 -m, Scr の ROC 解析を行った。その結果、曲線下面積は Cys-C で 0.95, β_2 -m で 0.90, α_1 -m で 0.93, Scr で 0.83 となり、 β_2 -m および Scr に比し有意 ($p < 0.05$) に Cys-C が大きかった (Fig. 3)。

4. 各種病態における β_2 -m/Cys-C 比

腎機能の β_2 -m/Cys-C 比に与える影響を検討するために、全症例を Scr により 5 段階に分け解析したところ、腎機能が低下するにつれて β_2 -m/Cys-C 比の増加が認められた (Fig. 4)。

また、疾患別に β_2 -m/Cys-C 比を見てみると、Scr が正常範囲の症例においても、正常人に比し高値を呈する症例は原疾患により種々の程度に認められた。なかでもループス腎炎において β_2 -m/Cys-C 比の高値例を高頻度に認められた (Table 2)。症例の多い IgA 腎症、急速進行性腎炎ならば

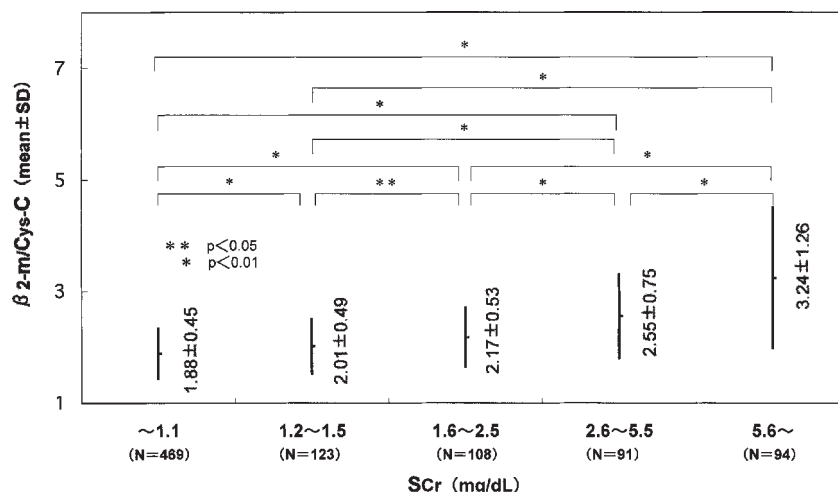


Fig. 4. Changes in β_2 -m/Cys-C in relation to Scr level

Table 2. Incidence of abnormally high β_2 -m/Cys-C level

() : %

Disease	No of patients	β_2 -m/Cys-C \geq 2.67 (M), 2.91 (F)		
		Scr \leq 1.1 mg/dl (F), 1.3 mg/dl (M)	Scr \geq 1.2 mg/dl (F), 1.4 mg/dl (M)	Total
IgAN	340	6/255 (2)	4/85 (5)	10 (3)
RPGN	75	2/15 (13)	22/60 (37)	24 (32)
CRF	70	0/2	31/68 (46)	31 (44)
DMN	53	0/15	19/38 (50)	19 (36)
IRH	52	1/52 (2)	0/0	1 (2)
MN	50	1/41 (2)	1/9 (11)	2 (4)
AGN	36	1/31 (3)	0/5	1 (3)
MPGN	30	1/16 (7)	8/14 (57)	9 (30)
Nephrosclerosis	28	0/11	4/17 (24)	4 (14)
LN	28	3/16 (19)	4/12 (33)	7 (25)
HSPN	21	1/21 (5)	0/0	1 (5)
MCNS	20	1/14 (7)	2/6 (33)	3 (15)
FGS	19	1/11 (9)	1/8 (13)	2 (11)
ARF	16	0/4	4/12 (33)	4 (25)
Amyloidosis	12	1/7 (14)	1/5 (20)	2 (17)

M : male, F : female, IgAN : IgA nephropathy, RPGN : rapidly progressive glomerulonephritis, CRF : chronic renal failure, DMN : diabetic nephropathy, IRH : idiopathic renal hematuria, MN : membranous nephropathy, AGN : acute glomerulonephritis, MCNS : minimal change nephrotic syndrome, FGS : focal glomerulosclerosis, ARF : acute renal failure

に糖尿病性腎症の3疾患において腎機能別に β_2 -m/Cys-C 比を比較してみると、いずれの疾患においても腎機能低下に伴い β_2 -m/Cys-C 比が上昇する傾向が認められたが、同レベルの Scr において比較した場合、糖尿病性腎症が最も高値で、Scr 別のいずれの群においても IgA 腎症例に比し統計学的有意差を認めた。糖尿病性腎症の β_2 -m/Cys-C 比の上昇は腎機能正常 (Scr 1.1 mg/dl 以下) においても顕著に認められ、糖尿病性腎症の Scr 1.1 mg/dl 以下の β_2 -m/Cys-C 比は Scr が同レベルの症例のみならず、IgA 腎

症例の Scr 1.6~2.0 mg/dl の症例に比べても有意に高値であった ($p < 0.05$)。急速進行性腎炎はいずれの Scr 値群においても IgA 腎症に比し高値であり、Scr 1.1 mg/dl 以下と Scr 2.1 mg/dl 以上の群において統計学的有意差を認めた (Table 3)。

ステロイドパルス療法前後の β_2 -m/Cys-C 比を IgA 腎症例で検討したところ、ステロイドパルス療法後 β_2 -m/Cys-C 比の有意な低下を認めた (Fig. 5)。なお、この期間に Scr の変動は認めなかった。

Table 3. β_2 -m/Cys-C level in relation to Scr level in IgAN, RPGN and DMN patients

Scr level	IgAN	RPGN	DMN
~1.1 mg/dl	1.80±0.38 (n=229)	1.93±0.45 (n=12) ^a	2.35±0.47 (n=10) ^a
1.2~1.5 mg/dl	1.85±0.34 (n=55)	2.04±0.59 (n=8)	2.21±0.25 (n=10) ^b
1.6~2.0 mg/dl	1.94±0.24 (n=28)	2.27±0.58 (n=7)	2.56±0.52 (n=8) ^a
2.1 mg/dl~	2.29±0.57 (n=28)	2.68±0.87 (n=48) ^a	3.22±1.16 (n=25) ^{a,c}

^a : vs IgAN p<0.05, ^b : vs IgAN p<0.01, ^c : vs RPGN p<0.05

IgAN : IgA nephropathy, PRGN : rapidly progressive glomerulonephritis, DMN : diabetic nephropathy

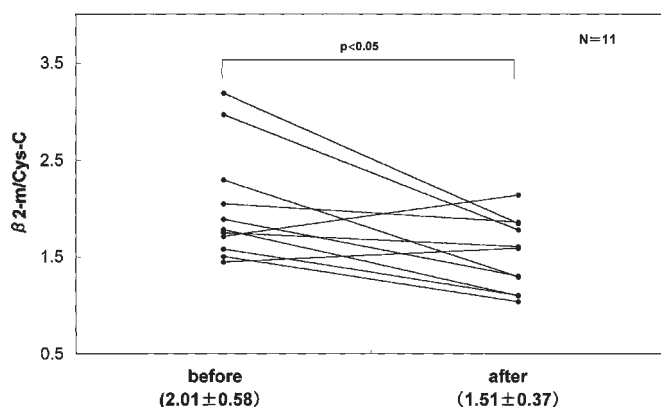


Fig 5. Serial changes in β_2 -m/Cys-C with steroid therapy

考 案

Cys-C は分子量 13 kDa の塩基性低分子蛋白質で、全身の臓器、組織の有核細胞で産生されており、コードする遺伝子およびそのプロモーターは house-keeping type であるため、細胞内外の環境変化にはほとんど影響を受けず、一定の産生量で細胞外に分泌される。細胞外液中では他の蛋白、脂質成分などとの複合体の形成もなく、また、自身による重合形成もなく、他の低分子蛋白同様、異化組織は腎臓であり、極めて短時間のうちに腎糸球体から濾過されてそのほとんどが近位尿細管で再吸収され、最終的にここでアミノ酸に分解され、生体内で再利用される¹⁴⁾。

従来から、Scr は GFR の簡便なマーカーとして日常診療で最も広く利用されている。骨格筋から一定の割合で産生され、血中では複合体を形成せず、主に腎糸球体から濾過され尿中に排泄されるため、血中濃度の Scr 上昇は GFR の低下を反映する。しかし、実際には筋肉量、栄養状態などの腎前性の影響や尿細管から排泄を認めるなど、感度、特異性に限界がある^{15,16)}。

Scr よりも鋭敏な指標として血清 β_2 -m が本邦では広く用いられている。しかし、腎機能評価上問題となる点とし

ては、免疫担当細胞、特にリンパ球や肝臓などの組織細胞の反応性、炎症性変化、腫瘍性増殖に伴う産生増加、すなわち、腎前性の増加により血清 β_2 -m の上昇をきたすことである⁹⁾。Cys-C はこのような腎前性の影響を受けず、さらに性差、年齢、体型による影響がない¹⁷⁾ という利点があり、近年 GFR の新しいマーカーとして注目されてきている²⁻⁷⁾。 α_1 -m は分子量 30 kDa の低分子糖蛋白で、 β_2 -m、Cys-C 同様、腎糸球体基底膜を比較的容易に通過し、近位尿細管より異化、再吸収され、血中濃度増加は GFR の低下を反映するとされている¹¹⁾。

Simonsen, Grubb らは、Cys-C は β_2 -m に比べ優れた GFR の指標であるとしている^{4,17)}。今回の検討においても Cys-C は β_2 -m ならびに α_1 -m に比し Ccr に対し強い相関を示した。検診あるいは外来の一般検査で腎機能を Scr で評価した場合、問題となるのは GFR の軽度低下症例が見逃されてしまうことである。Ccr 71 ml/min 以上 90 ml/min 以下がそうした症例とみなした場合、今回の検討では Cys-C が α_1 -m、 β_2 -m、Scr に比し最も高頻度 (24%) に異常高値として検出された。一方、腎機能正常例 (Ccr > 100 ml/min) において Cys-C が異常高値を呈したのは、Cys-C が 7% に対し α_1 -m では 11% と高頻度であった。したがって、腎機能低下検出という観点において感度と特異性の両者を考慮に入れると、ROC の結果からも Cys-C が検討した 4 つのパラメータのなかでは最善であるといえる。Norlund らによれば β_2 -m/Cys-C 比は細胞増殖、なかでもリンパ球増殖性疾患の指標となり、その比は GFR の影響を受けず一定であるとしている¹⁸⁾。しかしながら、今回の検討結果では Norlund らの報告とは異なり、腎機能の低下に伴い β_2 -m/Cys-C 比の有意な上昇を認めた。異なった結果が出た理由として、Norlund らの検討症例は 259 例で腎機能との関連を解析するには症例数が不十分であった可能性がある。 β_2 -m は Cys-C 同様 GFR (今回の検討では Ccr) と強い相関が存在するわけであるから、 β_2 -m

ならびに Cys-C が GFR を唯一の変数として動く数値であると仮定すると、理論上 $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比は GFR の値に関係なく一定となるはずである。したがって、GFR 低下に伴い認められた $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比の上昇の背景として、腎機能低下に伴い認められる $\beta_2\text{-m}$ の上昇は、腎症進展に伴い生じる GFR 以外の因子が加味されていると考えるのが妥当であると思われる。腎機能低下症例においては腎疾患の種類によらず $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比の上昇を高率に認めたが、Scr 正常例を検討してみると SLE が最も高頻度で、また、糖尿病性腎症ならびに活動性の高い糸球体腎炎においても種々の程度に平均値の上昇を認めた。この背景には、SLE に代表される全身のリンパ球増殖性疾患のみならず糖尿病性腎症あるいは活動性の高い糸球体腎炎においても、末梢血蛋白レベルに反映されるほどのリンパ球系あるいは単球系細胞の増殖反応がその根底に存在することを示唆している。実際、腎症の種類を問わず腎機能低下に伴い腎間質にリンパ球、マクロファージの浸潤を認める¹⁹⁾。

糖尿病性腎症において特に $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比が高値を呈したが、糖尿病性腎症が単なる代謝性疾患という側面のみならず、免疫疾患あるいは炎症性疾患の側面を有する病態であることを示唆するものであり興味深い。ステロイドパルス治療後 $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比が有意に低下したが、これはリンパ球、あるいは単球/マクロファージの増殖反応をステロイドが抑制した結果であると思われる。ステロイド投与により健常者の $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比が低下するか否かは今回の検討には含まれておらず不明であるが、ステロイド投与中の $\beta_2\text{-m}$ 値あるいは $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比、特にその変動の解釈に関しては注意が必要と思われた。

近年、新しい治療法あるいは治療薬の評価は多施設共同研究のかたちで行われるのが通常である。こうした臨床研究における腎機能の評価には Scr が広く用いられている。しかし、諸家^{14,15)}の報告に加え今回の検討でも明らかのように、Scr は腎機能の評価として不十分な指標である。また、Scr よりも一般的に鋭敏な指標と考えられている Ccr に関しても外来診療での確実な実施は必ずしも容易でない。したがって、多施設共同の臨床研究を実施する際、Scr、Ccr 以外に同じ土俵で腎機能を簡便に1回の採血で評価できる方法が現実的には必要であり、今後いかなる指標を用いるかが重要な課題である。その意味においては今回の検討結果とこれまでの諸家の報告を考え併せると、現時点では Cys-C が腎機能評価の最も有力な候補の一つであると思われる。

本邦では毎年約2万5千人の腎疾患患者が末期腎不全に

より新たに透析導入に至っている。腎機能がすでに低下してから治療を開始した場合、末期腎不全への進行を阻止することは腎症の種類を問わず多くの場合困難である。したがって、腎症の早期発見、早期治療により、将来末期腎不全に陥る症例を減らすことが医療経済学的にも重要な課題である。実際、慢性糸球体腎炎のなかで最も頻度の高い IgA 腎症においては Ccr 70 ml/min 以上の腎機能が保たれているうちにステロイド剤を開始することにより、その予後が改善することが報告されている²⁰⁾。この点において、Cys-C は外来で簡単に実施できる検査であることから、腎症の早期発見に役立つ有用な検査であるといえる。

最後に、今回の検討では参考基準値を設定したが、いまだ Cys-C の標準化は行われておらず、臨床研究あるいは日常臨床に用いられていくためにも今後の標準化が待たれるところである。

まとめ

- 1) Cys-C は $\beta_2\text{-m}$ 、 $\alpha_1\text{-m}$ 、Scr に比し優れた腎機能の指標であり、軽度腎機能低下症例を検出する際有用であると考えられた。
- 2) $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比は腎機能の低下に伴い上昇し、腎機能低下に伴い GFR 以外の因子が $\beta_2\text{-m}$ 上昇に関与していることが示唆された。
- 3) Scr 正常範囲において $\beta_2\text{-m/Cys-C}$ 比の上昇は SLE のみでなく糖尿病性腎症、糸球体腎炎においても種々の頻度で認められ、疾患の背景にある病態を考えるうえで興味深い。

文 献

1. 小出 輝, 富野康日己. 腎機能検査. 腎内科学. 東京: 文光堂, 1995: 62-9.
2. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
3. Filler G, Witt I, Priem F, Ehrich JH, Jung K. Are cystatin C and beta 2-microglobulin better markers than serum creatinine for prediction of a normal glomerular filtration rate in pediatric subjects? *Clin Chem* 1997; 43: 1077-88.
4. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C(gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45, 97-101.
5. Plebani M, Dall'Amico R, Mussap M, Montini G, Ruzzante

- N, Marsilo R, Giordano G, Zacchello G. Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate(GFR)? A preliminary study on renal transplant patients. *Renal Fail* 1998 ; 20 : 303-9.
6. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR : iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int* 1994 ; Suppl 47 : s17-9.
 7. Jialal I, Nathoo BC, Bejai S, Joubert SM. Serum beta-2-microglobulin estimation as an indicator of the glomerular filtration rate. *S Afr Med J* 1982 ; 61 : 953-4.
 8. Trollfors B, Norrby R. Estimation of glomerular filtration rate by serum creatinine and serum beta-2-microglobulin. *Nephron* 1981 ; 28 : 196-9.
 9. Ayatse JO, Kwan JT. Serum and urinary alpha-1 microglobulin levels in renal disease. *East Afr Med J* 1993 ; 70 : 789-92.
 10. Itoh Y, Kawai T. Human alpha 1-microglobulin : its measurement and clinical significance. *J Clin Lab Anal* 1990 ; 4 : 376-84.
 11. 向山一郎, 佐藤智恵子, 伊藤喜久. ラテックス凝集比濁法による血清および尿中シスタチンC測定試薬の開発. *医学と薬学* 1999 ; 41 : 737-47.
 12. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992 ; 38 Suppl 1 : S20-7.
 13. Expert Panel on Theory of Reference values(IFCC). The concept of reference values(1987). *Clin Chem* 1979 ; 25 : 1506-8
 14. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitation of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985 ; 28 : 830-8.
 15. Walser M, Drew H, LaFrance ND. Creatinine measurements often yield false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988 ; 34 : 412-8.
 16. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C—A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 875-81.
 17. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985 ; 218 : 499-503.
 18. Norlund L, Fex G, Lanke J, Von Schenck H, Nielsson Je, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell-proliferation markers : serum cystatin C and serum beta 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997 ; 57 : 463-70.
 19. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 1-17.
 20. Kobayashi Y, Fujii K, Hiki Y, Tateno S, Kurikawa A, Kamiyama M. Steroid therapy in IgA nephropathy : a retrospective study in heavy proteinuric cases. *Nephron* 1988 ; 48 : 12-7.