

# 新規腎機能マーカーのシスタチンCを応用した硫酸アルベカシンの Therapeutic drug monitoringに関する臨床薬学的研究

大塚 尚

財団法人永頼会 松山市民病院 薬局 〒790-0067 愛媛県松山市大手町 2-6-5

## The clinical pharmacological study of therapeutic drug monitoring for arbekacin sulfate applied cystatin C, a new marker of the renal function

Takashi Otsuka

Department of Hospital Pharmacy, Matsuyama Shimin Hospital, 2-6-5 Ohtemachi,  
Matsuyama, Ehime 790-0067, Japan

### Abstract

Recent studies have shown that serum cystatin C is a better marker for measuring the glomerular filtration rate (GFR) than the conventional method using serum creatinine concentration. The purpose of this study is to evaluate the clinical application of serum cystatin C as a marker of GFR in order to determine the initial dosage of arbekacin, an antibiotic primarily excreted via the kidneys. In this study, the predictability of serum arbekacin peak and trough concentrations were investigated using the population mean method based on the estimated GFR values using the serum creatinine and cystatin C concentrations.

Ninety-five patients treated with arbekacin for MRSA infection were divided into 3 groups according to their GFR values estimated by the serum cystatin C concentration as follows: normal to mild ( $\text{GFR} > 70 \text{ mL/min}$ ,  $n=40$ ), moderate ( $30 \leq \text{GFR} \leq 70 \text{ mL/min}$ ,  $n=41$ ) and severe ( $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$ ,  $n=14$ ) renal impairment. The mean GFR ( $\pm \text{SD}$ ) of 95 patients predicted by serum cystatin C concentration ( $64.6 \pm 30.6 \text{ mL/min}$ ) was significantly lower ( $P<0.001$ ) than that of predicted by serum creatinine concentration ( $77.4 \pm 43.9 \text{ mL/min}$ ), and the bias of prediction (difference of mean prediction error,  $\Delta\text{ME}$ ) of the serum arbekacin concentration using the estimated GFR based on the serum cystatin C concentration were significantly less biased at the peak and trough concentrations in comparison to those determined using the serum creatinine concentration. The accuracy of prediction (difference of the mean absolute error,  $\Delta\text{MAE}$ ) using the serum cystatin C concentration were significantly better than that of serum creatinine in the both serum peak and trough concentrations of the moderately decreased GFR patients. However, there were no significant differences in the  $\Delta\text{MAE}$  of normal to mild and severe renal impaired patients. These results suggest that serum cystatin C is a useful marker of GFR for determination of the initial dosage of arbekacin, especially in patients with moderate impairment of kidney function.

The improvement of prediction error by cystatin C was marked in the trough concentration rather than the peak concentration of arbekacin. The multivariate analysis for ME of peak arbekacin concentration indicated that the weight and BUN/Cr are recognized as the factor of

prediction error, suggesting the importance of the precise evaluation of the distribution volume. The correction using the ideal body weight for the obesity ( $25 \leq \text{BMI}$ ) patients improved the prediction precision of peak arbekacin concentration. These results suggested that the precise evaluation of the distribution volume for obesity using ideal body weight is necessary for the accurate the initial dosage of arbekacin.

Taken together, the results of the current study established an initial dose setting method of arbekacin using cystatin C for evaluation of GFR and the ideal body weight for correction of body weight.

**Key word:** cystatin C, arbekacin, creatinine, glomerular filtration rate, initial dose setting, renal impairment, ideal body weight, volume of distribution

## 【緒 言】

現在では薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) と薬力学 (Pharmacodynamics : PD) の解析が進み、抗 MRSA 抗生物質である硫酸アルベカシン (ABK) の有効性はその血中濃度を適切にコントロールすることにより治療効果と安全性が最大限に得られるようになった<sup>1-9)</sup>。しかし、臨床現場では添付文書に基づいた画一的な投与設計しか行われておらず、ABK の血中濃度が適切にコントロールできずに、副作用の発現や効果不十分な症例が報告され問題となっている。また、MRSA 感染患者は重篤かつ急性期の患者であり、しかもベイズ<sup>®</sup> 推定法を用いた TDM は ABK 投与開始数日後の血中濃度を基に投与設計の補正を行うことから、腎排泄型薬剤である ABK の適正使用には糸球体濾過率 (GFR) を的確に評価した初回投与設計法の確立が重要な課題である。しかし、現在、腎機能の指標として繁用されている血清クレアチニンは、主に筋組織で産生されるために年齢や性差の影響を受け、さらに一部は尿細管分泌を受けるため、高齢者や軽中程度の腎機能障害者に対し腎機能を適切に評価できない問題が挙げられる<sup>10)</sup>。そこで、本研究では、新規腎機能マーカーのシスタチン C ならびに各種 GFR 推算式を応用した ABK 初回投与設計に関する臨床薬学的研究を行った。

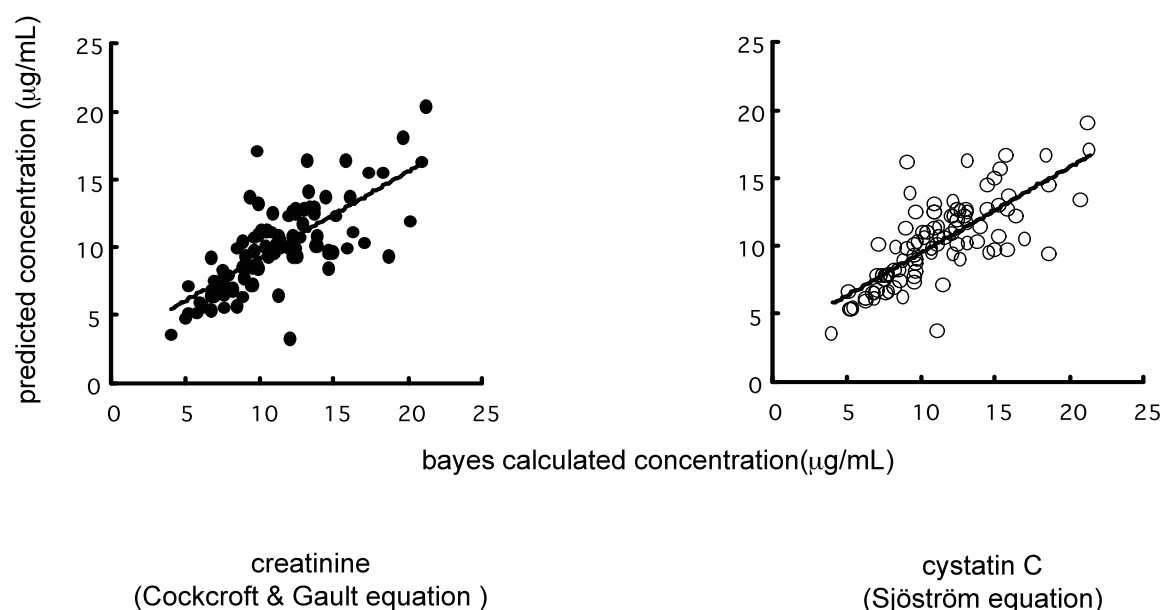
## 【方法・結果】

第一章では TDM を介した治療設計への参画により ABK の至適投与方法とされている ABK 1 日 1 回投与法の推進を行い、ABK の適正使用に対する影響を評価した。対象は松山市民病院に入院し MRSA 感染症により ABK の投与ならびに TDM が実施された患者 62 症例とし、TDM 業務の展開内容に応じて、①TDM 業務開始初期 (1 期 30 名)、②ABK の PK/PD などの情報提供を含めた TDM を積極的に行った時期 (2 期 15 名)、および③全医師に対し情報提供を行った時期 (3 期 17 名) の 3 期間に分けてその影響を調査した。その結果、ABK の 1 日 1 回投与法実施率は、1 期 (57.1%)、2 期 (80%) および 3 期 (100%) と上昇した。また、ABK の peak 値ならびに trough 値の有効血中濃度域への到達率も向上の傾向が認められ、ABK の適正使用に対する積極的な TDM 業務の貢献が確認された。

第二章においては、糖尿病性腎症や高血圧性腎症などの早期腎機能障害に対して優れた新規診断マーカーであるシスタチン C に注目し、この新規腎機能評価物質を糸球体

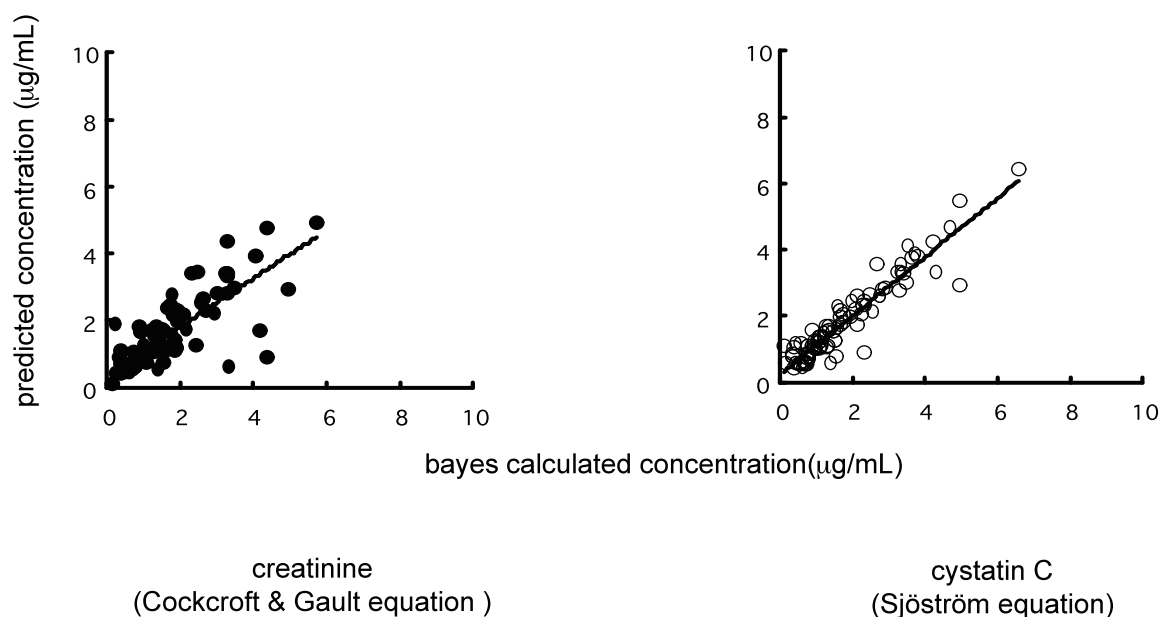
濾過率(GFR)の指標として ABK 動態解析に組み込み、至適初回投与設計法の確立を検討した<sup>11-18)</sup>。対象患者は松山市民病院および愛媛大学医学部附属病院にて、MRSA 感染症で ABK が投与され TDM が施行された患者 95 名とした。血清検体は、定常状態到達後と推定される投与開始から 3 日以上経過した後に、peak 値 (Cmax) と trough 値の 2 ポイントで採血し、血清 ABK 濃度と血清シスタチン C 濃度を測定した。そして血清クレアチニン濃度(Cockcroft-Gault equation) と血清シスタチン C 濃度から推定された GFR に基づいた population mean 法を用い、血清 ABK 濃度の予測精度を評価した<sup>19)</sup>。血清シスタチン C 濃度からの GFR 推定には、Hoek、Grubb's および Sjöström 式を用いた<sup>20-22)</sup>。なお、population mean 法による予測の偏りおよび正確性は、Sheiner らの方法を用いて mean prediction error (ME)、the mean absolute error (MAE)、そして the root mean squared prediction error (RMSE)を計算することで評価した<sup>23)</sup>。ME、MAE および RMSE がより小さければ、偏りが小さく、より正確な結果を示す。ME、MAE および RMSE の各 95% C.I.が"0"を含まない場合は予測性能に有意差があると判定した。

Hoek、Grubb 及び Sjöström 式を用いて初回投与設計を行った場合の血中 ABK 濃度の予測性を比較検討した結果、GFR の推定にシスタチン C を用いた場合には、いずれの推定式においてもクレアチニンと比較して peak 値ならびに trough 値において血中 ABK 濃度の予測性 (ME、MAE) が向上したが、Sjöström 式のみが有意差を持って予測精度を向上した ( $\Delta$ MAE) (Figures1,2 & Table1)。



**Fig. 1. Correlation between the calculated and predicted arbekacin peak blood concentrations using the estimated GFR based on the creatinine and cystatin C concentrations.**

The GFR values were estimated based on the serum creatinine (Cockcroft-Gault equation) and cystatin C (Sjöström equation) concentrations (n=95). Closed circles: creatinine,  $y = 0.63x + 2.92$  ( $r^2=0.53$ ,  $P<0.0001$ ), Open circle: cystatin C, Sjöström equation:  $y = 0.63x + 3.22$  ( $r^2=0.56$ ,  $P<0.0001$ ).



**Fig. 2. Correlation between the calculated and predicted arbekacin trough blood concentrations using the estimated GFR based on the creatinine and cystatin C concentrations.**

The GFR values were estimated based on the serum creatinine (Cockcroft-Gault equation) and cystatin C (Sjöström, Hoek and Grubb equation) concentrations (n=95). Closed circles: creatinine,  $y=0.72x + 0.38$  ( $r^2=0.64$ ,  $P<0.0001$ ), Open circle: cystatin C, Sjöström equation :  $y=0.88x + 0.25$  ( $r^2=0.89$ ,  $P<0.0001$ ).

**Table 1. The bias and accurate of prediction and predictability the peak and trough blood concentrations of arbekacin based on the estimated GFR using the creatinine and cystatin C concentrations.**

equation		ME (95%C.I.)	MAE (95%C.I.)	RMSE (95%C.I.)	Δ ME (95%C.I.)	Δ MAE (95%C.I.)
peak	Sjöström equation using cystatin C	-0.95 (-1.45, -0.45)	1.78 (1.38, 2.18)	2.65 (1.89, 3.41)	-0.25 (-0.40, -0.10)	0.21 (0.09, 0.32)
	Cockroft & Gault equation using creatinine	-1.20 (-1.72, -0.67)	1.98 (1.57, 2.40)	2.86 (2.05, 3.67)	—	—
trough	Sjöström equation using cystatin C	0.05 (-0.04, 0.13)	0.27 (0.21, 0.34)	0.42 (0.28, 0.57)	-0.13 (-0.24, -0.03)	0.14 (0.05, 0.24)
	Cockroft & Gault equation using creatinine	-0.08 (-0.23, 0.06)	0.42 (0.30, 0.53)	0.72 (0.46, 0.97)	—	—

The GFR values were estimated based on the serum creatinine (Cockcroft-Gault equation) and cystatin C (Sjöström equation) concentrations (n=95). ME: mean prediction error, MAE: mean absolute error, RMSE: root mean squared prediction error, 95% C.I.: 95% confidence interval. ΔME: ME of creatinine - ME of cystatin C, ΔMAE: MAE of creatinine - MAE of cystatin C.

続いて3つの患者群(通常～軽度腎障害( $\text{GFR} > 70 \text{ mL/min}$ )、中程度腎障害( $30 \leq \text{GFR} \leq 70 \text{ mL/min}$ )、重度腎障害( $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$ ))に分けての検討を行った。その結果、各群における血清 ABK 濃度の予測性能の比較結果は、peak、trough 濃度ともに中程度腎障害においてクレアチニンでは予測値が負に傾いていたが (ME)、シスタチン C ではその傾きが有意に改善された ( $\Delta\text{MAE}$ )。また、予測の正確性の指標となる  $\Delta\text{MAE}$  も有意に小さい値を示しており、シスタチン C を用いることで予測精度が有意に向上した。しかしながら、通常～軽度と重度腎障害患者群においては予測の正確性の有意な向上は認められなかった (Table2,3)。

**Table 2.** The relative predictive efficacy of the arbekacin peak blood concentrations based on the estimated GFR using the creatinine and cystatin C concentrations.

		ME (95%C.I.)	MAE (95%C.I.)	RMSE (95%C.I.)
GFR<30 (n=14)	Cystatin C	-0.17 (-0.98, 0.65)	0.95 (0.31, 1.58)	1.51 (0.33, 2.68)
	Creatinine	-0.66 (-1.43, 0.10)	1.13 (0.55, 1.71)	1.55 (0.34, 2.76)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		-0.50 (-0.68, -0.31)	0.18 (-0.10, 0.46)	
$30 \leq \text{GFR} \leq 70$ (n=41)	Cystatin C	-1.05 (-1.79, -0.31)	1.84 (1.26, 2.41)	2.61 (1.52, 3.71)
	Creatinine	-1.38 (-2.21, -0.56)	2.15 (1.51, 2.80)	2.99 (1.76, 4.23)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		-0.33 (-0.63, -0.03)	0.31 (0.10, 0.52)	
$70 < \text{GFR}$ (n=40)	Cystatin C	-1.12 (-1.98, -0.25)	2.01 (1.32, 2.70)	2.98 (1.69, 4.27)
	Creatinine	-1.20 (-2.09, -0.31)	2.11 (1.41, 2.81)	3.07 (1.74, 4.40)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		-0.08 (-0.23, 0.08)	0.11 (-0.02, 0.23)	

ME: mean prediction error, MAE: mean absolute error, RMSE: root mean squared prediction error, 95% C.I.: 95% confidence interval.  $\Delta$  ME: ME of creatinine - ME of cystatin C,  $\Delta$  MAE: MAE of creatinine - MAE of cystatin C.

**Table 3. The relative predictive efficacy of the arbekacin trough blood concentrations based on the estimated GFR using the creatinine and cystatin C concentrations.**

		ME (95%C.I.)	MAE (95%C.I.)	RMSE (95%C.I.)
GFR<30 (n=14)	Cystatin C	0.18 (0.02, 0.35)	0.23 (0.08, 0.38)	0.36 (0.08, 0.63)
	Creatinine	-0.09 (-0.25, 0.07)	0.22 (0.09, 0.34)	0.31 (0.10, 0.53)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		-0.29 (-0.45, -0.14)	-0.01 (-0.22, 0.19)	
30≤GFR≤70 (n=41)	Cystatin C	0.02 (-0.15, 0.18)	0.34 (0.22, 0.47)	0.53 (0.27, 0.80)
	Creatinine	-0.21 (-0.50, 0.09)	0.61 (0.37, 0.84)	0.97 (0.50, 1.45)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		-0.22 (-0.44, -0.01)	0.26 (0.07, 0.46)	
70<GFR (n=40)	Cystatin C	0.03 (-0.06, 0.13)	0.22 (0.15, 0.28)	0.30 (0.18, 0.42)
	Creatinine	0.04 (-0.10, 0.19)	0.29 (0.17, 0.40)	0.47 (0.25, 0.68)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		0.01 (-0.08, 0.10)	0.07 (-0.02, 0.16)	

ME: mean prediction error, MAE: mean absolute error, RMSE: root mean squared prediction error, 95% C.I.: 95% confidence interval.  $\Delta$  ME: ME of creatinine - ME of cystatin C,  $\Delta$  MAE: MAE of creatinine - MAE of cystatin C.

第二章において、GFR の推定に血中シスタチン C 濃度を指標に用いることによって血中 ABK 濃度の予測精度が向上したが、シスタチン C の測定は 3 ヶ月に 1 回しか保険適応が認められていないため、腎機能の頻回評価に問題を残している。現在、通常血清クレアチニンから GFR を推察する方法として Cockcroft-Gault 式から推定したクレアチニンクリアランス (CLcr) が繁用されている。近年、米国 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) は、腎不全患者における GFR の推算式として Cockcroft-Gault 式および BUN などの因子を組み込んだ MDRD 式を推奨している<sup>24,25)</sup>。加えて、日本人の補正係数と血清クレアチニンを主要因子とした簡易版 MDRD 式も報告され、MDRD 式は慢性腎臓病の診断に活用されている<sup>26-28)</sup>。そこで第三章では、Cockcroft-Gault 式、MDRD 式、MDRD 簡易式、およびシスタチン C を用いた GFR 推定式の、それぞれの ABK 投与設計への応用の検証を行った。

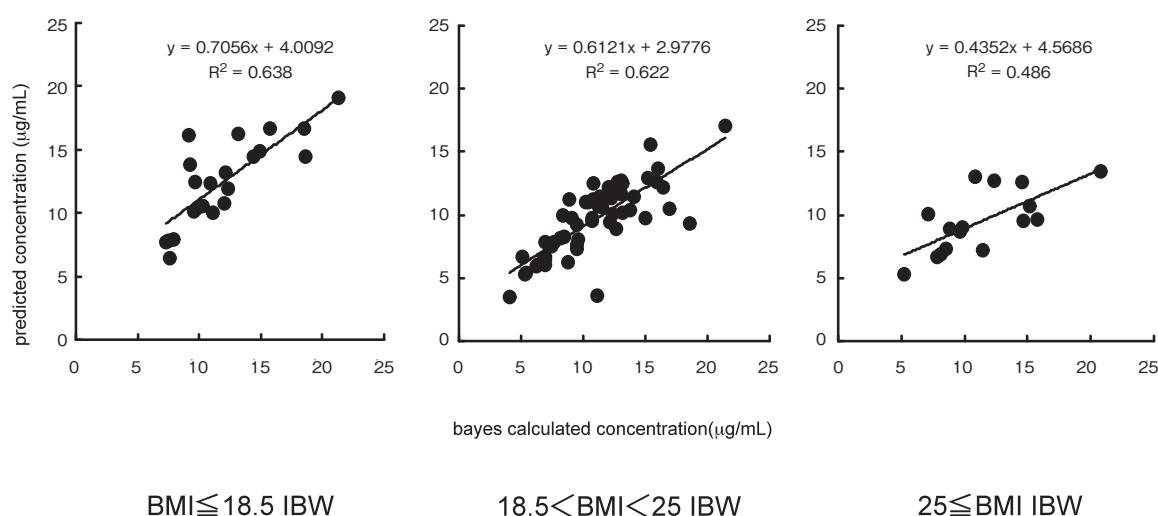
各推定式から算出された GFR を比較したところ、Sjöström 式、MDRD 式による推定 GFR 値と比較して MDRD 簡易式と Cockcroft & Gault 式で算出した GFR(CLcr)値が有意に大きな値を示した。続いて各式による ABK の定常状態の計算値と予測値の相関を検討したところ、peak 値においては Sjöström 式、MDRD 式に良好な相関が認められた。その一方で、trough 値においては Sjöström 式に最も高い相関が認められた。



ME、MAE、RMSE と 95% C.I.の結果は、peak 値では全ての式において有意に低い値に偏りが認められた (ME)。しかしながら、trough 値では peak 値ほどの顕著な偏りの傾向はみられなかった。一方で、正確性 ( $\Delta$ MAE) においては、peak 値で、Sjöström 式、MDRD 式ともに有意に Cockcroft & Gault 式よりも予測精度が高いことが示された。しかし、trough 値においては唯一 Sjöström 式のみがクレアチニンに比較して有意に予測精度が高い結果となった。以上の結果より、Sjöström 式に続いて MDRD 式が ABK 初回投与設計の予測精度を向上する可能性が示唆された。

第二章において、GFR の推定にシスタチン C を用いた Sjöström 式によって、血中 ABK 濃度の予測性は peak 値ならびに trough 値ともに予測精度が向上したが、主に peak は分布容積、また trough は腎機能の影響を受けると推察され、そのため trough はシスタチン C を腎機能評価の指標として用いることによって大幅な改善が認められた。そこで、peak 値の予測の偏り (ME) に関して各要因の多変量解析を行なった結果、分布容積または水分の増減に密接に関係している体重と BUN/Cr 比が要因として認められた<sup>29,30)</sup>。第四章では、第二章の対象患者群を、やせ患者群 ( $BMI \leq 18.5$ )、基準内体重群 ( $18.5 < BMI < 25$ )、および肥満患者群 ( $25 \leq BMI$ ) の 3 群に分類し、理想体重を用いた体重の補正による分布容積の補正をもって peak の予測精度向上を検討した<sup>31)</sup>。その結果、肥満患者群 ( $25 \leq BMI$ ) においてもっとも相関が低く、計算値に対し予測値が低く推定されている結果が示された (Figure3)。

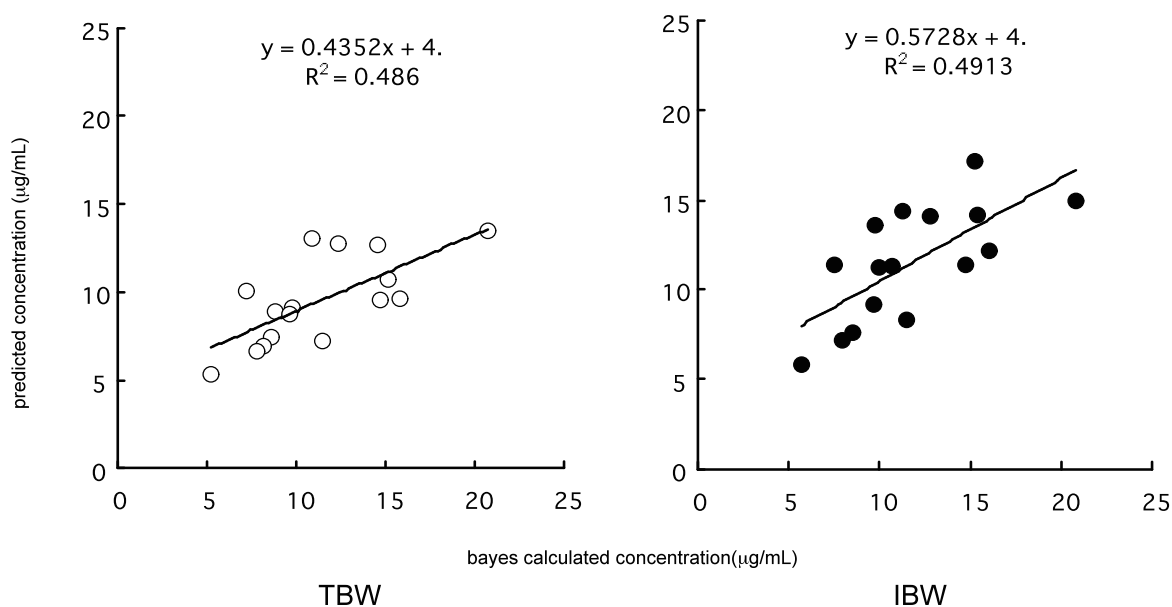
**Fig. 3. Correlation between the calculated and predicted arbekacin peak blood concentrations using the estimated GFR based on the TBW divided by BMI.**



The GFR values were estimated based on the Sjöström equation (cystatin C). TBW:total body weight. BMI  $\leq 18.5$  :  $y = 0.71x + 4.01$  ( $r^2=0.64$ ,  $P<0.0001$ ),  $18.5 < BMI < 25$  :  $y=0.61x + 2.98$  ( $r^2=0.62$ ,  $P<0.0001$ ),  $25 \leq BMI$  :  $y=0.44x + 4.57$  ( $r^2=0.49$ ,  $P<0.0001$ ).

続いて、ABK の peak 値の予測精度向上を目的に、体重に理想体重 (IBW) を用いることにより分布容積を補正した結果、偏りの指標となる ME は、肥満患者群 ( $25 \leq BMI$ ) -1.81 から -0.27 と減少し、95% C.I.も TBW 群では 0 を含み有意に偏りを持っていた。しかし IBW 補正群では 0 を含まず偏りを持たなくなり、ABK の peak 値が低く推定されていた結果が改善され、予測精度の向上が認められた (Figure4 & Table4)。

**Fig. 4. The influence of the correction using IBW for correlation between the calculated and predicted arbekacin peak blood concentrations.**



The body weight were corrected by IBW in  $25 \leq \text{BMI}$  patient. The GFR values were estimated based on the Sjöström equation (cystatin C). TBW:total body weight. IBW:ideal body weight., Open circle: TBW  $y=0.44x + 4.57$  ( $r^2=0.49$ ,  $P<0.0001$ ), Closed circles: IBW,  $y=0.57x + 4.74$  ( $r^2=0.49$ ,  $P<0.0001$ ).

**Table 4. The relative bias and accurate of prediction the peak blood concentrations of arbekacin based on the estimated GFR using the TBW and IBW.**

		ME (95%C.I.)	MAE (95%C.I.)	RMSE (95%C.I.)
$\text{BMI} \leq 18.5$ (n=22)	estimated GFR using IBW	-1.63 (-3.11, -0.15)	2.44 (1.18, 3.70)	3.82 (1.49, 6.16)
	estimated GFR using TBW	0.48 (-0.50, 1.47)	1.59 (0.85, 2.33)	2.36 (0.95, 3.77)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		-2.12 (-2.97, -1.26)	0.85 (-0.31, 2.01)	
$18.5 < \text{BMI} < 25$ (n=57)	estimated GFR using IBW	-1.45 (-2.06, -0.84)	1.80 (1.26, 2.35)	2.75 (1.67, 3.83)
	estimated GFR using TBW	-1.26 (-1.84, -0.68)	1.65 (1.15, 2.15)	2.53 (1.54, 3.53)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		-0.19 (-0.34, -0.05)	0.15 (0.01, 0.30)	
$25 \leq \text{BMI}$ (n=16)	estimated GFR using IBW	-0.27 (-1.65, 1.11)	2.22 (1.41, 3.03)	2.74 (1.25, 4.23)
	estimated GFR using TBW	-1.81 (-3.23, -0.39)	2.50 (1.38, 3.62)	3.34 (1.38, 5.30)
	difference	$\Delta$ ME (95%C.I.)	$\Delta$ MAE (95%C.I.)	
		1.54 (0.97, 2.11)	-0.27 (-1.05, 0.50)	

The GFR values were estimated based on the Sjöström equation (cystatin C). ME:mean prediction error, MAE: mean absolute error, RMSE: root mean squared prediction error, 95% C.I.: 95% confidence interval.  $\Delta$ ME:ME of IBW - ME of TBW,  $\Delta$ MAE: MAE of IBW - MAE of TBW.



## 【考 察】

ABK は濃度依存的に殺菌作用を示し、副作用である腎障害は能動的な尿細管上皮細胞への取り込みの機序によるため、臨床において ABK を適切に使用するためには TDM を用いて患者個々の治療を実践することが必要となる。さらに、治療効果と安全性を高めるには、投与前段階から薬物投与設計を行う初回投与設計の精度向上が重要となる。今回の研究で、我々はまず TDM の抗菌剤適正使用への有用性を検証するために、ABK の 1 日 1 回投与法実施率及び peak 値ならびに trough 値の推移をレトロスペクティブに検討した。その結果、TDM を開始し PK/PD 理論に基づいた情報提供を行い、ほぼ全医師に ABK の適正使用を啓蒙できた後にはほぼ総ての症例が 1 日 1 回投与法を選択していた。それに伴い、ABK 血清中濃度において peak 値および trough 値ともに治療基準値に適合している症例も顕著な向上が認められ、TDM が ABK による治療を行う上で、患者個々の投与設計に寄与することが明らかとなった。しかし、検討を行っていくにつれ、TDM を行う上で高齢患者や軽度腎機能障害患者の腎機能の正確な評価が重要であることも明らかとなった。そこでそれらの患者群において、非常に感度が優れた GFR マーカーであることが示されているシスタチン C の ABK 初回投与設計への応用を検討した。シスタチン C の ABK 血中濃度の予測精度 ( $\Delta$ MAE) は peak、trough 値ともに優れている傾向にあったが、唯一シスタチン C を用いた GFR 推定式の中でも Sjöström 式のみが有意差を持って peak、trough 値ともに予測精度が優れていた。更に、通常～軽度( $\text{GFR} > 70 \text{ mL/min}$ )、中程度( $30 \leq \text{GFR} \leq 70 \text{ mL/min}$ )および重度腎障害患者( $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$ )群間における血清アルベカシン濃度の予測可能性を比較した結果、血清シスタチン C に基づいた予測の偏り (ME) は、中程度および重度腎障害患者において、血清クレアチニンの予測よりも特に小さいことが示された。加えて血清シスタチン C 濃度を用いた予測の正確性 (MAE) は、中程度腎障害患者において、血清クレアチニンを用いたものよりも特に優れていた。これは、シスタチン C がクレアチニンと比較し、中程度腎障害患者において ABK の初回投与設計のより精度の高い指標となることを示している。また、これまでに報告されている GFR、CLcr の推定式である、Cockcroft-Gault 式や MDRD 式、MDRD 簡易式と予測精度を比較検討した結果においても、シスタチン C を用いた Sjöström 式は予測精度が唯一有意に優れていた。これらの peak および trough の予測の偏り、正確性の結果を検討すると、trough は peak に比べてシスタチン C を腎機能評価の指標として用いることによって大幅な改善が認められたことより、peak は分布容積の影響を大きく受けると推察された。これは多変量解析において体重や BUN/Cr が要因として認められたことから指示される。そこで肥満患者群 ( $25 \leq \text{BMI}$ ) において体重を理想体重による補正を行い分布容積の補正を行った結果、peak の明らかな予測精度向上を認めた。

## 【結 論】

以上の研究の結果より、今回我々はシスタチン C および理想体重による補正を用いた ABK 初回投与設計法を確立した。また我々は、同じ抗 MRSA 薬であり腎排泄型薬剤でもあるバンコマイシンの投与設計においてもシスタチン C の有用性を立証しており、今後は他の種々の腎排泄型薬剤の薬剤投与設計に臨床応用展開することでより薬剤の適正使用に寄与できるものと思われる<sup>32)</sup>。

## 【参考文献】

1. 森田邦彦、谷川原祐介. MRSA感染症治療に用いられる抗生物質のTDM—そのピーク値とトラフ値の意義—, 化学療法の領域 **17**: 241-247,(2001).
2. 小笠原康雄、八島加八、近藤里美、播野俊江、小滝照子、長崎信浩、三田尾賢. 抗MRSA用抗生物質の適正使用のためのTDM活用システムの有用性, 環境感染 **18**: 323-328,(2003).
3. 奥田敏勝、阿曾沼和代、板野雅子、高尾正義、木邑道夫. MRSA感染症治療薬のTDM業務（第2報）—治療開始後の早期TDMの有用性—, 日本病院薬剤師会雑誌 **40**: 1153-1156,(2004).
4. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother*.**31**:1054-1060,(1987).
5. 森田邦彦、谷川原祐介. Pharmacokinetics, Pharmacodynamicsと抗菌薬の使い方, the Horizon of Pharmacists Infection & Microbiology **9**:17-19,(2003).
6. 戸塚 恭一. 抗菌薬の投与計画, the Horizon of Pharmacists Infection & Microbiology **9**:30-33,(2003).
7. Sánchez-Navarro A, Sánchez Recio MM. Basis of anti-infective therapy: pharmacokinetic-pharmacodynamic criteria and methodology for dual dosage individualisation. *Clin Pharmacokinet* **37**:289-304,(1999).
8. 森田邦彦. サイクリング療法に先立って考慮すべきPharmacokineticsとPharmacodynamics. *Progress in Medicine* **24**:31-34,(2004).
9. 森田邦彦、谷川原祐介. TDMに基づく抗MRSA薬と抗VRE薬の適正使用とPK/PD上のエビデンス, 化学療法の領域 **20**:28-33,(2004).
10. Levey AS, Berg RL, Gassmann JJ, Hall PM, Walker WG. Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease. *Kidney Int*;**36** : S73-S80,(1989).
11. Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, Miccoli R, Del Prato S, Penno G. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. *Clin Chem* **53**: 480-488,(2007).
12. Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, Higaki J. Serum cystatin C level is a marker of end-organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* **26**: 895-899,(2003).
13. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, Fukui M, Horikoshi S, Shirato I, Saito K, Tomino Y. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* **92**: 224-226,(2002).
14. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* **40**: 221-226,(2002).
15. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* **36**: 29-34,(2000).
16. Olusegun AM, Nabila A. Evaluation of cystatin C and  $\beta$ -2 microglobulin as a markers of renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes complicat* **17**: 160-168,(2003).
17. Omar FL, Christopher PP, Mitchell GS. Cystatin C:an improved estimator of glomerular filtration rate?. *Clinical Chemistry* **48**: 699-707,(2002).
18. Finney H, Bates CJ, Price CP. Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population. *Arch Gerontol Geriatr.* **29**: 75-94,(1999).
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**: 31-41,(1976).

20. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 2024-2031,(2003).
21. Grubb A. Cystatin C-Properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* **35**: 63-99,(2000).
22. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest* **65**: 111-124,(2005).
23. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinet Biopharm.* **9**: 503-512,(1981).
24. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. *Ann Intern Med* **130**: 461-470,(1999).
25. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* **145**: 247-254,(2006).
26. 今井圓裕. 日本人のGFR推算式. シンポジウム1, 第50回日本腎臓学会総会, 浜松,(2007).
27. 堀尾 勝. 日本人のGFR推算式, 医学のあゆみ **222**:785-788,(2007).
28. Imai E, Horio M, Nitta K, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Hirakata H, Watanabe T, Moriyama T, Ando Y, Inaguma D, Narita I, Iso H, Wakai K, Yasuda Y, Tsukamaoto Y, Ito S, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Estimation of glomerular filtration rate by the MDRD study equation modified for Japanese patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* **11**:41-50,(2007).
29. Kobayashi M, Saikyo A, Soma K, Yago K, Sunakawa K. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis to determine the optimal method of arbekacin administration. *Japanese Journal of Chemotherapy*.**54**:18-24,(2006).
30. 田尻祐司、三村和郎、梅田文夫. 糖尿病患者におけるエルゴメーターを用いた運動能力の測定—特に頸動脈内膜複合体肥厚度 (IMT) との関連—, 糖尿病 **45**:219-223,(2002).
31. Winter ME . Basic Clinical Pharmacokinetics 84-87,(1999).
32. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, Hasegawa H, Inoue T, Murase M, Yasukawa M, Araki H. Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin C as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit* **29**: 261-264,(2007).

## 【謝 辞】

終わりに臨み、本研究の実施にあたり、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました、福岡大学薬学部薬学疾患管理学 片岡泰文教授、首藤英樹准教授、山内淳史准教授に衷心より深甚なる謝意を表します。

また、種々の有益なる御助言と御指導を賜りました、愛媛大学医学部附属病院薬剤部 荒木博陽教授、末丸克矢准教授に衷心より感謝いたします。また、共同研究者として有益な御助言と御協力をいただきました愛媛大学医学部附属病院薬剤部 田中亮裕博士、済生会西条病院 八木祐介先生に衷心より感謝いたしますとともに、血清シスタチンCの測定にご協力頂きました、愛媛大学医学部附属病院診療支援部 村瀬光春技師長、西宮達也先生に衷心より感謝いたします。さらに、本研究を遂行するにあたり御協力を頂きました共同研究者の松山市民病院 井上智喜博士、松山市民病院薬局 TDM 担当諸氏に深く感謝いたします。また、本研究の機会を与えていただきました松山市民病院 宮田信熙院長に深く感謝いたします。

最後に、研究に専心できる環境を与えて下さった父 智司、母 ちえこに深く感謝いたします。また、終始健康を気遣い、暖かく見守ってくれた妻 理恵、長女 琴子、長男 陽士に感謝いたします。