

学位論文

eGFRcre が過大評価となる臨床的特徴の解明および
シスタチン C 測定特定ツール（OE スコア）の開発

2024 年 3 月

石郷 友之

目 次

緒言	1
第1章 重症感染症患者におけるバンコマイシンの血中濃度-時間 曲線下面積の上方乖離に対する腎機能の影響	6
第1節 序 論	6
第2節 対象および方法	7
1. 研究対象	7
2. データ収集	7
3. アウトカム	7
4. AUC 上方乖離の定義	8
5. 統計解析	8
6. 倫理的配慮	8
第3節 結 果	9
1. ベースラインの臨床的特徴	9
2. ARC 群と非 ARC 群の臨床的特徴の比較	10
3. ARC 群と非 ARC 群における VCM の AUC の比較	10
4. 初期投与設計時および TDM 時の VCM の AUC の比較	10
5. AUC 上方乖離の頻度	10
6. AUC 上方乖離のロジスティック回帰分析	17
7. ARC 群における AUC 上方乖離の有無と患者特性の比較	20
8. 2 点採血症例におけるピーク/トラフまたはトラフのみ から算出した AUC との相関	20
9. 1 点または 2 点採血症例における初期投与設計時と TDM 時の AUC の比較	20
10. Cys-C を測定した ARC 群における初期投与設計時の 予測 AUC と TDM 時の実測 AUC の比較	24
第4節 考 察	26

第2章 血清クレアチニンを用いた推算糸球体濾過量が過大評価と なる要因および eGFR 過大評価予測スコア (0E スコア) の開発： 心不全症例における検討	31
第1節 序 論	31
第2節 対象および方法	32
1. 研究対象	32
2. 検査データと心エコー図	32
3. eGFR 過大評価の定義	32
4. 統計解析	32
5. 倫理的配慮	33
第3節 結 果	34
1. ベースライン臨床特性	34
2. 0E 群と非 0E 群の患者背景の比較	35
3. HF 患者における eGFRcre による GFR 過大評価の臨床的 決定要因	38
4. eGFRcre による GFR 過大評価の有無のリスク予測スコア の作成	40
第4節 考 察	43
第3章 心血管疾患および腎疾患とその危険因子を有する患者における 0E スコアの有用性の検討	46
第1節 序 論	46
第2節 対象および方法	46
1. 研究対象	47
2. 検査データおよび心臓超音波検査	47
3. 0E の定義	47
4. 0E スコアの定義と 0E スコア合計による分類	47
5. 統計解析	48

6. 倫理的配慮	48
第3節 結 果	49
1. ベースライン臨床特性	50
2. 0E 群と非 0E 群との比較	50
3. 心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する 患者における 0E スコアの検証	52
4. 0E スコア 0 点の患者における 0E 患者の特徴	56
第4節 考 察	58
総 括	61
謝 辞	62
参考文献	63

緒言

慢性腎臓病（CKD）は、①尿検査、画像診断、血液検査、病理などで腎障害の存在が明らかであり、特に 0.15 g/gCr 以上のタンパク尿（30 mg/gCr 以上のアルブミン尿）がある、もしくは、②糸球体濾過量（GFR） < 60 mL/min/1.73 m² のいずれか、または両方が 3 か月以上持続することで診断される¹。2017 年の世界の CKD の推定有病率は 9.1%で、1990 年から 29.3%増大していることが報告されており、同年の全世界の CKD による推定死亡者数は 120 万人に上る²。また、2005 年における日本国内の CKD 患者数は、成人人口の 12.9%の約 1330 万人と推定され³、透析患者数も増加傾向で、2021 年には 34 万人を超えている⁴。

CKD のステージは、GFR およびタンパク尿の値で評価され、CKD ステージの進行⁵⁻⁷に伴って末期腎不全、心血管イベント、死亡のリスクが上昇する⁸⁻¹¹。また透析患者では、非透析患者と比較し高い死亡率が報告されている¹²。さらに CKD 患者では、そのステージの進行に伴って薬剤を投与した際の薬物動態が変化し、蓄積や有害事象発現のリスクとなる¹³⁻¹⁵。そのため、腎機能を正確に評価することは、CKD の病期分類、予後予測および薬剤の選択・用量調節に重要であり、特に、腎排泄型薬剤の用量調節や使用の可否を判断するために必要とされる。

薬物の腎クリアランスは GFR を用いて評価される。イヌリンは、タンパク結合せず完全に糸球体で濾過され、尿細管では分泌も再吸収もされない。そのため、イヌリンクリアランスは最も正確な GFR の指標であり、腎機能評価の gold standard とされている¹⁶。しかし、イヌリンクリアランスの測定は手技が煩雑であるため、実臨床ではほとんど用いられない。そこで、イヌリンの代替として用いられるものが、生体内物質の血清クレアチニン（SCr）である。SCr は、イヌリン同様に、糸球体でほぼ 100%が濾過され、尿細管で若干の分泌はあるものの再吸収されず、GFR の良い指標となる^{18,19}。

実臨床では、SCr を用いた腎機能の推算式²⁰⁻²²および 1 日または短時間畜尿による実測のクレアチニンクリアランス（CCr）^{23,24}が腎機能評価に用いられる。畜尿による実測 CCr は、正しく畜尿ができていれば正確な腎機能評価が可

能であるものの、手技が煩雑で畜尿忘れによる腎機能の過小評価や感染対策に注意が必要であり、畜尿による実測 CCr の測定が可能な患者や施設は限定される。一方、SCr の測定は、簡便かつ安価であり、推算式を用いた腎機能評価は多くの施設で取り入れられている。本邦では、Cockcroft-Gault (CG) 式による推算 CCr²⁰ や日本人向け推算糸球体濾過量 (eGFRcre)²¹ が用いられており、腎排泄型薬剤の用量調節を行う際には CCr や eGFRcre の評価が重要となる。

SCr は、クレアチンの代謝産物であり、筋肉でエネルギーの供給源となるクレアチンリン酸から脱リン酸化、脱水、環状化され生じる (図 1)。そのため、体組成に影響を与える年齢や性別、人種などの因子が SCr の値に関連し²⁵⁻²⁷、特に筋肉量の影響を強く受ける^{28,29}。筋ジストロフィーなどの筋原性疾患、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経原性疾患、多発性筋炎・皮膚筋炎などの長期臥床を伴う炎症性疾患では、腎機能に関わらず SCr が低値となり推算 CCr や eGFRcre は見かけ上高値となる³¹⁻³³。また、筋原性疾患、神経原性疾患、炎症性疾患などの疾患を有する患者のみならず、悪性腫瘍³⁴、心血管疾患³⁵、糖尿病 (DM)³⁶ などが筋肉量低下のリスク因子であることも報告されており、特に、筋肉量の低下した寝たきりの高齢者などでは、見かけ上 SCr が低値となり腎機能を過大評価するリスクがある³⁷⁻⁴²。

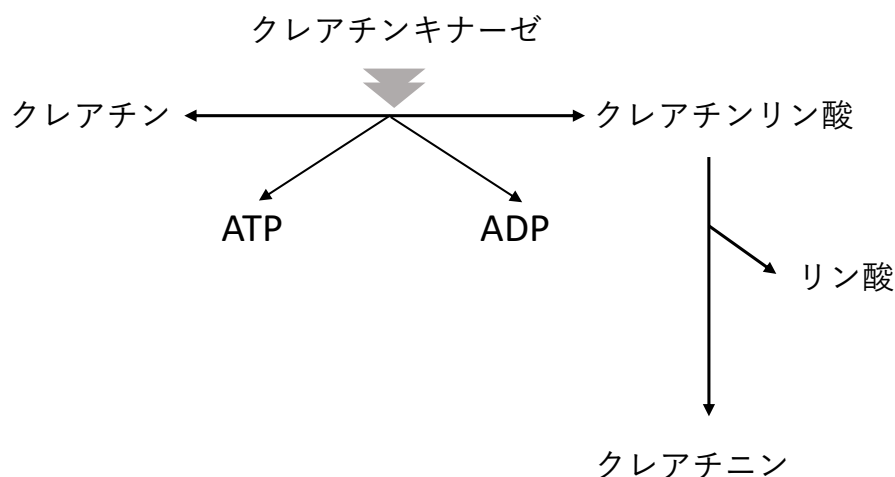


図 1 生体内でのクレアチニンの産生

一方、若年で腎障害のない症例における重症感染症や外傷などでは、カテコラミンや補液の使用などに関連した心拍出量増加・血管抵抗の低下、腎血流増

加により，通常よりも腎機能が亢進した状態である過大腎クリアランス（ARC：augmented renal clearance）の発現がしばしば見られる（図 2）⁴³．

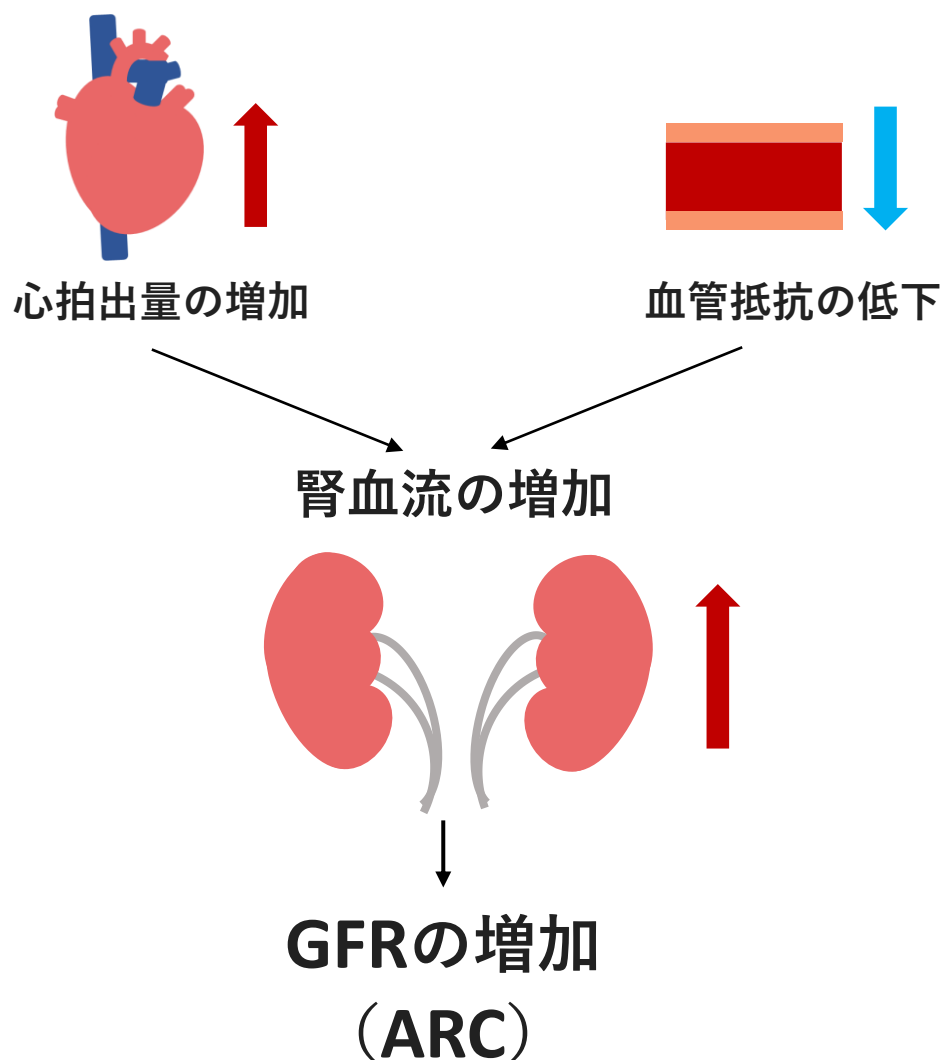


図 2 過大腎クリアランス（ARC）のメカニズム

GFR，糸球体濾過量；ARC，過大腎クリアランス

ARC では，腎排泄型薬剤のクリアランスが亢進し血中濃度が低下する．ペニシリン系やセフェム系，カルバペネム系などの β ラクタム系抗菌薬，アミノグリコシド系抗菌薬，グリコペプチド系抗菌薬などの多くの抗菌薬は ARC の影響を強く受け，血中濃度低下が治療失敗のリスクとなる⁴⁴⁻⁴⁷．そのため，有効血

中濃度を維持するためには通常よりも高用量の投与レジメンを必要とする⁴⁴⁻
⁴⁷。特に、尿中排泄率の高いバンコマイシン（VCM）では、ARC の存在が過少投与と関連することが多く報告されており^{48, 49}、適切な腎機能の評価および投与設計が求められる。

VCM の適切な投与設計には、8 時間、12 時間または 24 時間畜尿による正確な腎機能評価が理想的であるが^{23, 24}、初期投与設計時には使用できない。そのため、VCM の初期投与設計には、推算 CCr や eGFRcre が用いられるが、筋原性や神経原性の基礎疾患をもつ症例やサルコペニア症例で推算 CCr や eGFRcre が高値の際、ARC であるのか腎機能の過大評価であるのかの判断が困難である場合がある。

近年、シスタチン C（Cys-C）により推算された糸球体濾過量（eGFRcys）が ARC をよりよく評価できることが示されており⁵⁰、見かけ上の腎機能過大評価との区別に有用である可能性がある。Cys-C は、SCr と同じようにそのほぼすべてが糸球体で濾過される⁵¹⁻⁵³。そして、近位尿細管で再吸収された Cys-C は、全てアミノ酸に分解され尿細管から血液中へは移行しない。そのため、Cys-C の血中濃度は GFR に依存し⁵¹⁻⁵³、SCr と同様に腎機能評価の有用なマーカーとして用いられている。

ARC は、CCr が 130 mL/min/1.73 m² 以上と定義されているが⁴⁴、重症感染症の患者背景は多様であり、ARC の有無や程度によって VCM のクリアランスが大きく異なる可能性がある⁴⁴⁻⁴⁹。さらに、ARC は多くの場合、数日で正常腎機能に戻ることが示されており、その一部は急性腎障害に至ることもある⁵⁴。したがって、そのような場合では、早い段階で VCM 血中濃度が予測値から乖離する可能性がある⁵⁵。

これまでの VCM の治療薬物モニタリング（TDM）ソフトウェアでは定常状態の血中濃度-時間曲線下面積（AUC）を評価していたが、ベイズ推定ソフトウェアである Practical AUC-guided TDM for vancomycin（PAT）では、1 日目と 2 日目の早期の AUC を評価することが可能であり⁵⁶、早期の AUC が有効性⁵⁷⁻⁵⁹および安全性^{60, 61}に関連することも報告されている。また初期投与設計は、TDM 実測値がないことから患者個人の推定パラメータではなく母集団パラメータを用いて AUC を予測することになる。そのため、その後の TDM における実測値と

予測値との誤差が大きくなりやすい^{48,49}。したがって、VCMを有効かつ安全に使用するためには、ARCの有無とVCMの早期AUC乖離との関連を明らかにすることが重要となる。また、Cys-C測定が必要な症例の特定のためには、ARCが疑われる症例において、Cys-CによるVCMの初期投与設計の有用性を明らかにすることも重要である。

さらに、これまでの研究で高齢者や筋力低下のある患者では、eGFR_{cys}よりもeGFR_{cre}が高値を示すことが示されており³⁷⁻⁴²、筋力低下の頻度が高い心不全（HF）患者においても同様の結果が示されている^{62,63}。実際、HF患者、特に高齢のHF患者の腎機能評価には、GFRの過大評価を避けるためにeGFR_{cys}を用いた方が良いとの報告もあるが⁶⁴、測定が推奨される具体的な症例の特徴や基準値などは明らかにされていない。また、Cys-Cの測定は、3ヶ月に1回の測定しか保険適応が認められず、SCrの測定よりもコストがかかるため⁶⁵、施設によってはルーチン検査として実施できない。したがって、Cys-Cを用いたeGFRの測定が必要な患者を特定するツールは、日常診療において有用であると考えられる。

本研究では、まずIntensive care unit（ICU）症例において、VCMを有効かつ安全に使用するためにARCとVCMの早期AUCの不一致との関連について検討し、重症感染症患におけるeGFR_{cys}による腎機能評価が有用であることを調査した⁶⁶（第1章）。

次に、筋力低下の頻度が高いHF患者においてeGFR_{cre}とeGFR_{cys}を比較することでCys-Cの測定が有用な症例を調査し、eGFR_{cys}を用いた評価が必要な患者を特定するためのツール（OEスコア）を開発した⁶⁷（第2章）。

そして、OEスコアがHF患者だけでなく、心血管疾患や腎疾患のある患者やそれらの危険因子を有する患者にも適用できるかどうかを明らかにするため、OEスコア作成に使用された症例とは異なる症例を対象に、OEスコアの妥当性を調査した⁶⁸（第3章）。

以下3章に渡り、これらの結果について述べる。

第1章 重症感染症患者におけるバンコマイシンの血中濃度-時間曲線下面積の上方乖離に対する腎機能の影響

第1節 序 論

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症などのグラム陽性菌感染症の増加により、VCMの臨床使用が増加している^{69,70}。VCMの90%は腎排泄されるため、腎機能はVCMの薬物動態および薬力学に大きく影響する⁷¹。VCMは、AUC/最小発育阻止濃度（MIC）比を400以上に維持することで治療成績の向上が期待できる^{72,73}。一方、AUC高値、特に600 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 以上のAUCが急性腎障害（AKI）と関連することが報告されている^{74,75}。VCMのAUC/MIC比が低値であることは、MRSA菌血症の治療失敗に関連した因子である^{76,77}。

重症感染症では、カテコラミンの使用による心拍出量の増大や大量補液による循環血液量の増加に関連した腎血流量の増加により、ARCが頻繁に観察される⁴³⁻⁴⁷。ARC症例ではVCMのクリアランスが増加し^{48,49}、その結果VCMの血中濃度が治療域を下回り、治療失敗や薬剤耐性のリスクが高まる^{57,58,72,73,76,77}。したがって、ARC症例においてVCMの治療濃度を達成するためには、より高用量の投与設計が必要である^{78,79}。しかし、高用量の初期投与設計を行う場合はAUC高値によるAKI発症に注意が必要である。

VCMのクリアランスを予想するためには、畜尿による正確な腎機能評価が理想的であるが^{23,24}、VCMの初期投与設計時には畜尿の結果を待つことはできない。そのため、VCMの初期投与設計には、SCrから算出されるCCrやeGFRcreなどの腎機能の推算値が用いられる。ARCはCCrが130 mL/min/1.73 m²以上と定義されているが⁴⁴、重症感染症患者の患者背景は多様であり、ARCの有無や程度によってVCMのクリアランスが大きく異なる可能性がある^{48,49,78-82}。さらに、ARC症例は、時間経過とともに腎機能が大きく変動する⁵⁴。VCMでは、1日目、2日目の早期のAUCと有効性・安全性の関連が報告されているが⁵⁷⁻⁶¹、ARC症例では、より早期の段階で予測と実測血中濃度の乖離が生じる可能性があり、初期投与設計やTDMによる用量調整が特に重要となる。

しかし、ARCと早期AUCの不一致との関連については、VCMを有効かつ安全に使用するために重要な情報となるにも関わらず、まだ十分な検討はなされて

いない．そこで本章では，ARCの有無とVCMの早期AUCの不一致との関連および，シスタチンCを用いた腎機能評価の有用性について検討した．

第2節 対象と方法

1. 研究対象

本コホート研究では，2018年1月から2022年4月までに札幌医科大学附属病院に入院し，集中治療室でVCMによる治療を受けた患者のデータを後方視的に解析した．

VCM投与が48時間以上行われ，VCMの血中濃度測定がなされた患者を本研究の対象とした．18歳未満またはデータが欠落している患者は試験から除外した．ベースラインのSCr値は，VCM投与開始日のSCr値とした．ARCは，先行研究⁴⁴を参考にCockcroft-Gault式で算出された推算CCrが130 mL/min/1.73 m²以上と定義し，解析対象者をARC群と非ARC群の2群に分けた．

2. データ収集

患者の年齢，性別，body mass index (BMI)，SCr，推算CCr，eGFRcre，Cys-C，eGFRcys，VCM投与量，VCM血中濃度（トラフ値およびピーク値またはトラフ値のみ），sequential organ failure assessment (SOFA) および，acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) スコアに関する情報は，患者の診療記録から入手した．推算CCrはCockcroft-Gault式²⁰を用いて算出した (Eq. 1)．eGFRcre (Eq. 2) および eGFRcys (Eq. 3) は，日本腎臓学会の提供する式^{21, 22}に基づいて算出した．

$$\text{CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{Body Weight (kg)}}{72 \times \text{SCr (mg/dL)}} (\times 0.85 \text{ if female}) \cdots (\text{Eq. 1})$$

$$\text{eGFRcre (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} (\times 0.739 \text{ if female}) \cdots (\text{Eq. 2})$$

eGFR_{cys} (mL/min/1.73 m²)

$$= (104 \times \text{Cys-C (mg/L)}^{-1.019} \times 0.996^{\text{Age}} (\times 0.929 \text{ if female})) - 8 \dots (\text{Eq. 3})$$

3. アウトカム

主要評価項目は、ARCの有無とAUC上方乖離との関連とした。推算CCr、推算CCrの変化量（ΔCCr）、および推算CCrの変化率は、VCM治療開始日およびTDM実施日に測定したSCrを用いて算出した。

4. AUC 上方乖離の定義

先行研究^{56, 59, 74, 75}に基づき、AUC 上方乖離は TDM 時の実測 AUC が初回投与設計時の予測 AUC より 30%以上高い場合と定義した。VCM の薬物動態プロファイルは、PAT (ver. 2.2) を用いてトラフ値またはピーク値とトラフ値からレトロスペクティブに解析した⁵⁶。

5. 統計解析

データは平均値±標準偏差 (SD)、中央値 (四分位範囲 [IQR])、または例数 (%) で示した。ARC 群と非 ARC 群の比較には、t 検定、Mann-Whitney の U 検定、Wilcoxon の符号付き順位検定、X² 検定、Fisher の正確検定を用いた。AUC の曲線下面積 (AUC_{ROC}) の算出には受信者動作特性 (Receiver-operating characteristic: ROC) 曲線を用いて、初期投与設計時の予測 AUC より実測 AUC が 30%以上の高値 (上方乖離) となる最適なカットオフ値を Youden Index⁸³に基づいて決定した。単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行い、AUC 乖離の臨床的危険因子を決定した。さらに、傾向スコア (PS) を用いて、ARC 群と非 ARC 群における AUC 上方乖離のリスク因子を調整した。p < 0.05 を統計学的に有意とした。統計解析は JMP Pro version 15.1.0 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) で解析した。

6. 倫理的配慮

本研究はヘルシンキ宣言の原則を厳守し，札幌医科大学附属病院臨床研究倫理委員会（第 342-93 号）の承認を得た．本研究はオプトアウト法を用いて実施した．インフォームド・コンセントは，当院ホームページのオプトアウト方式で取得した．

第 3 節 結 果

1. ベースラインの臨床的特徴

除外基準を適用し，207 例中 141 例が本研究に組み入れられた（図 3）．

2018年1月から2022年4月までに集中治療室で
VCM治療を受けた症例 (n=207)

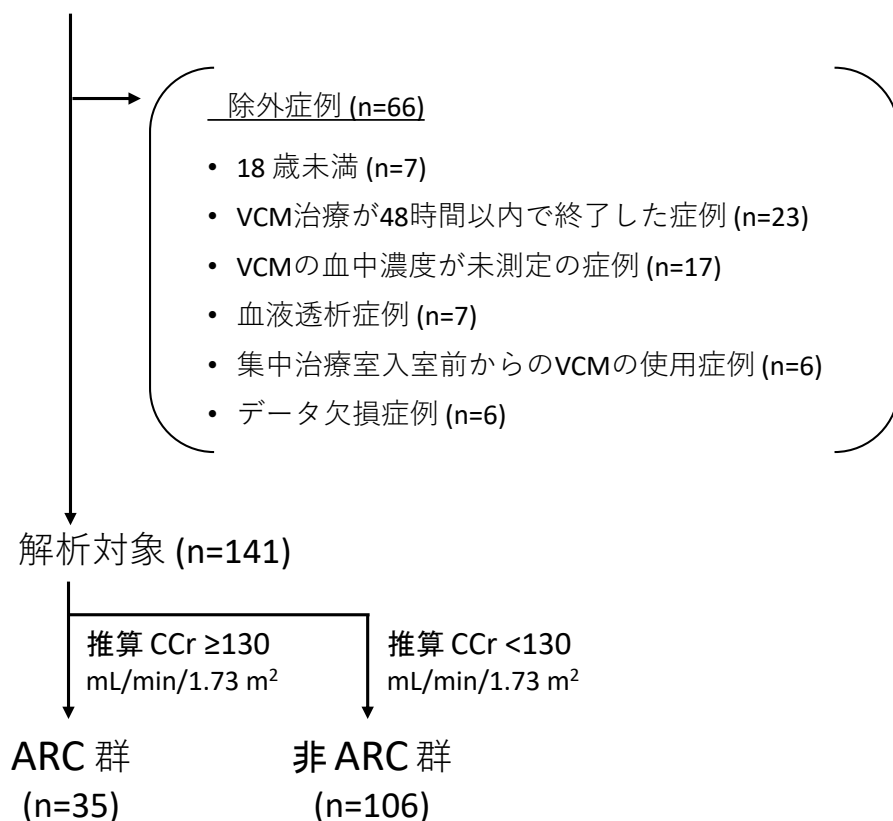


図 3 重症感染症患者の組み入れフローチャート

VCM，バンコマイシン；CCr，クレアチニンクリアランス；ARC，過大腎クリアランス

患者の年齢中央値は 66 歳 (IQR : 58-74) で, 30% が女性であった. BMI 中央値は 23.1 kg/m^2 (IQR : 20.6-25.7) であった. SCr, CCr, eGFRcre の中央値は, それぞれ 0.74 mg/dL (IQR : 0.53-1.07), $91.2 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (IQR : 54.0-129.3), $76.8 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (IQR : 46.6-106.7) であった. SOFA スコアと APACHE II スコアの中央値は, それぞれ 7 (IQR : 5-9) と 19 (IQR : 13-23) であった (表 1). 63 例 (44.7%) が敗血症, 51 例 (36.2%) が菌血症であった (表 2). VCM の AUC は, 29 例が 2 点採血 (ピーク値/トラフ値), 112 例が 1 点採血 (トラフ値) を用いて推定された.

2. ARC 群と非 ARC 群の臨床的特徴の比較

推算 CCr に基づき, 35 例 (24.8%) が ARC と診断された. ARC 群は, 非 ARC 群と比較して有意に若く (58 歳 [IQR : 47-63] vs. 69 歳 [IQR : 59-75], $p < 0.001$), BMI が有意に高く (24.2 kg/m^2 [IQR : 21.5-30.2] vs. 22.5 kg/m^2 [IQR : 20.5-25.3], $p = 0.018$), カテコラミンの併用率が有意に低かった (25.7% [9/35] vs. 45.3% [48/106], $p = 0.048$; 表 1).

3. ARC 群と非 ARC 群における VCM の AUC の比較

両群間で VCM の初回投与量と維持投与量に有意差はなかった (表 1). しかし, ARC 群では, 非 ARC 群と比較して TDM 時の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ が有意に低値であった ($308 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 234-430] vs. $382 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 302-462], $p = 0.011$). また, $\text{AUC}_{24-48\text{h}}$ ($337 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 239-442] vs. $440 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 367-530], $p < 0.001$) および推定 AUC_{ss} ($338 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 244-486] vs. $504 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 392-600], $p < 0.001$) も同様に ARC 群で有意に低値であった (AUC_{ss} , 定常状態の AUC, 図 4).

表 1 集中治療室でバンコマイシンによる治療を受けた患者の背景

	全例 (n=141)	ARC 群 (n=35)	非ARC 群 (n=106)	p 値
年齢, 歳	66(58, 74)	58 (47, 63)	69(59, 75)	<0.001
≥65, n (%)	72(51.1%)	8(22.9%)	64(60.4%)	<0.001
女性, n (%)	42(29.8%)	12(34.3%)	30(28.3%)	0.527
BMI, kg/m ²	23.1(20.6, 25.7)	24.2(21.5, 30.2)	22.5(20.5, 25.3)	0.018
SOFA スコア	7(5, 9)	7(5, 9)	7(4, 9)	0.852
APACHE II スコア	19(13, 23)	19(14, 22)	20(13, 24)	0.378
検査値				
アルブミン, g/dL	2.3(2.0, 2.7)	2.2(2.0, 2.6)	2.3(1.9, 2.7)	0.983
ヘモグロビン, g/dL	9.7(8.8, 11.1)	10.1(8.9, 12.1)	9.6(8.7, 10.8)	0.150
クレアチニン, mg/dL	0.74(0.53, 1.07)	0.47(0.32, 0.58)	0.86(0.63, 1.36)	<0.001
推算CCr, mL/min	82.9(47.3, 133.9)	154.9(141.3, 215.1)	73.1(40.7, 94.5)	<0.001
推算CCr, mL/min/1.73 m ²	91.2(54.0, 129.3)	160.3(144.2, 199.9)	75.8(45.6, 95.5)	<0.001
eGFRcre, mL/min/1.73 m ²	76.8(46.6, 106.7)	130.2(116.3, 169.2)	66.1(39.2, 83.7)	<0.001
シスタチン C, mg/L (n=53)	1.2(1.0, 1.6)	0.94(0.85, 1.07)	1.4(1.1, 1.9)	<0.001
eGFRcys, mL/min/1.73 m ² (n=53)	56.4(39.4, 73.4)	76.9(66.8, 90.4)	50.3(31.9, 65.0)	<0.001
ΔCCr, mL/min/1.73 m ²	3.5(-6.9, 16.4)	-6.6(-28.1, 15.4)	4.2(-3.9, 16.9)	0.019
CCr 変化率, %	4.8(-8.4, 23.6)	-5.4(-19.9, 10.9)	8.6(-6.7, 26.6)	0.003
BUN, mg/dL	26(17, 36)	17(14, 21)	32(21, 40)	<0.001
BUN/Scr	34.3(21.3, 45.9)	39.2(30.6, 58.3)	29.7(20.4, 43.3)	0.008
併用薬, n (%)				
ループ利尿薬	68(48.3%)	13(37.1%)	55(51.9%)	0.172
カテコラミン	57(40.4%)	9(25.7%)	48(45.3%)	0.048
バンコマイシン治療				
初回投与量, mg/kg	20.7(16.3, 24.7)	19.8(17.3, 23.0)	20.0(16.0, 25.0)	0.676
負荷投与あり, n (%)	97(68.8%)	22(62.9%)	75(70.8%)	0.405
維持投与量, mg/kg/day	14.3(11.7, 16.7)	14.7(13.0, 18.2)	14.0(11.0, 16.3)	0.056
AUC _{0-24h} , μg·h/mL	351(273, 444)	240(209, 300)	386(306, 470)	<0.001
AUC _{24-48h} , μg·h/mL	391(290, 492)	265(184, 290)	436(364, 524)	<0.001
AUC _{ss} , μg·h/mL	433(298, 557)	266(183, 297)	488(392, 617)	<0.001
投与間隔, n (%)				
8h	9(6%)	3(9%)	6(6%)	0.137
12h	109(77%)	30(86%)	79(75%)	
24h	23(16%)	2(6%)	21(20%)	
TDMまでの日数, day	2(2, 3)	2(2, 3)	2(2, 3)	0.992

データは、中央値（四分位範囲）または例数（%）で示した。p < 0.05 を統計学的有意とした。
 ARC, 過大腎クリアランス; BMI, 体格指数; SOFA, sequential organ failure assessment ;
 APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II ; CCr, クレアチニン
 クリアランス; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量; eGFRcys, シスタチン C
 ベースの推定糸球体濾過量; ΔCCr, CCr 変化量; BUN, 血中尿素窒素; BUN/SCr, 血中尿素窒
 素/血清クレアチニン比; AUC, 血中濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-24h}, 1 日目の AUC; AUC_{24-48h},
 2 日目の AUC; AUC_{ss}, 定常状態の AUC

表 2 感染症と原因菌症

	全例 (n=141)	ARC 群 (n=35)	非 ARC 群 (n=106)	p 値
感染症名, n (%)				
敗血症	63(44.7%)	17(48.6%)	46(43.3%)	0.696
敗血症性ショック	31(22.0%)	6(17.1%)	25(23.6%)	0.489
菌血症	51(36.2%)	13(37.1%)	38(35.8%)	1.000
CRBSI	28(19.9%)	11(31.4%)	17(16.0%)	0.055
呼吸器感染	26(18.4%)	5(14.3%)	21(19.8%)	0.617
手術部位感染	16(11.3%)	7(20.0%)	9(8.5%)	0.073
腹部感染	15(10.6%)	3(8.6%)	12(11.3%)	0.762
皮膚軟部組織感染	8(5.7%)	1(2.9%)	7(6.6%)	0.679
その他	10(7.1%)	1(2.9%)	9(8.5%)	0.451
原因菌, n (%)				
MRSA	3(2.1%)	0(0%)	3(2.8%)	0.574
MR-CNS	14(9.9%)	4(11.4%)	10(9.4%)	0.748
<i>Enterococcus faecium</i>	8(5.7%)	1(2.9%)	7(6.6%)	0.679
GNR	13(9.2%)	5(14.3%)	8(7.5%)	0.309
その他	14(9.9%)	3(8.6%)	11(10.4%)	1.000

例数は重複を含む。データは例数(%)で示した。p < 0.05 を統計学的有意とした。CRBSI, カテーテル関連血流感染；MRSA, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌；MR-CNS, メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌；GNR, グラム陰性桿菌

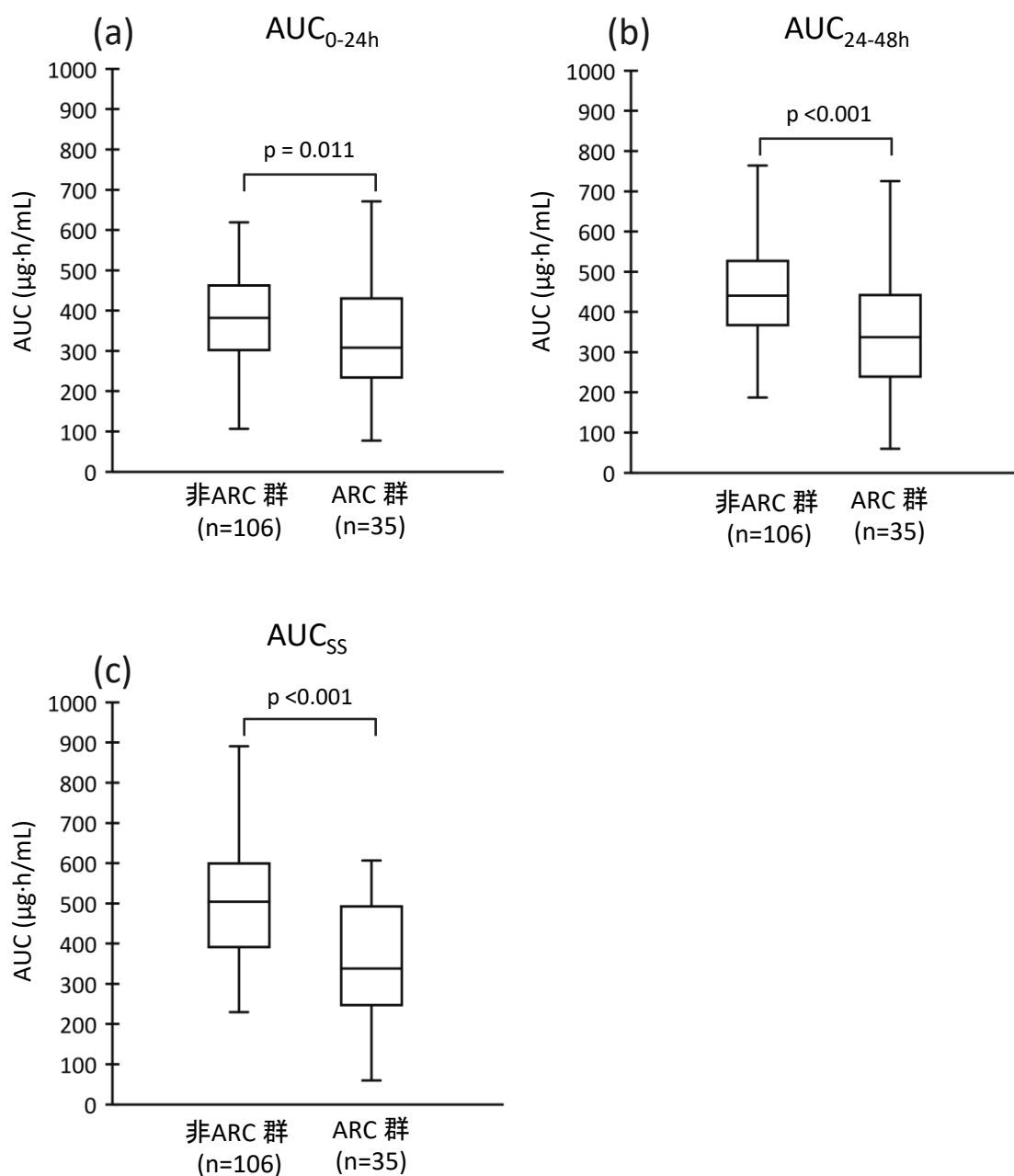


図 4 ARC 群と非 ARC 群における TDM 時の実測 AUC の比較

(a) ARC 群と非 ARC 群間の AUC_{0-24h} の比較. (b) ARC 群と非 ARC 群間の AUC_{24-48h} の比較.
 (c) ARC 群と非 ARC 群間の AUC_{ss} の比較. $p < 0.05$ を統計学的有意とした. ARC, 過大腎クリアランス; AUC, 濃度-時間曲線下面積; AUC_{0-24h}, 1 日目の AUC, AUC_{24-48h}, 2 日目の AUC; AUC_{ss}, 定常状態の推定 AUC

4. 初期投与設計時および TDM 時の VCM の AUC の比較

初期投与設計時の予測 AUC と TDM 時の実測 AUC の比較を図 5 および図 6 に示す．初期投与設計時の予測 AUC_{0-24h} と TDM 時の実測 AUC_{0-24h} の差は，ARC 群では有意であったが（図 5b），非 ARC 群では有意差はなかった（図 5a）． AUC_{24-48h} についても同様の傾向がみられた（図 5c および 5d）．ARC 群では，上方への AUC の乖離が 35 例中 24 例で観察され，30%を超える上方への乖離は 20 例で観察された．一方，30%以上の AUC の下方乖離が観察されたのは 2 例のみであった．

ARC 群では，実測 AUC_{24-48h} は予測 AUC_{24-48h} よりも有意に高かった（ $337 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 239-442] vs. $265 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 184-290], $p < 0.001$; 図 6b)．一方，非 ARC 群では実測 AUC_{24-48h} と予測 AUC_{24-48h} に有意差はなかった（ $440 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 367-530] vs. $436 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 364-524], $p = 0.304$; 図 6a)．

5. AUC 上方乖離の頻度

AUC の上方乖離は 141 例中 37 例（26%）に認められ，ARC 群では非 ARC 群よりも有意に AUC 乖離の頻度が高かった（57.1% [20/35 例] vs. 16.0% [17/106 例], $p < 0.001$ ）．ROC 解析において，推算 $\text{CCr } 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ をカットオフ値とした場合の AUC 上方乖離の予測精度は AUC 0.808 で，上方乖離ありを識別する感度が 56.8%，上方乖離無しを識別する特異度が 85.6%，カットオフ値以上において実際に上方乖離があった陽性的中率（PPV）が 58.3%，カットオフ値未満において実際に上方乖離がなかった陰性的中率（NPV）が 84.8%であった．同様に， $\text{eGFR}_{\text{cre}} 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ をカットオフ値とした場合，AUC 乖離の予測精度は AUC 0.806，感度 40.5%，特異度 94.2%，PPV 71.4%，NPV 81.7%であった．TDM までの VCM 投与回数の最適カットオフ値は 5 回， ΔCCr の最適カットオフ値は $-7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ， CCr 変化率の最適カットオフ値は -6%であった（表 3）．

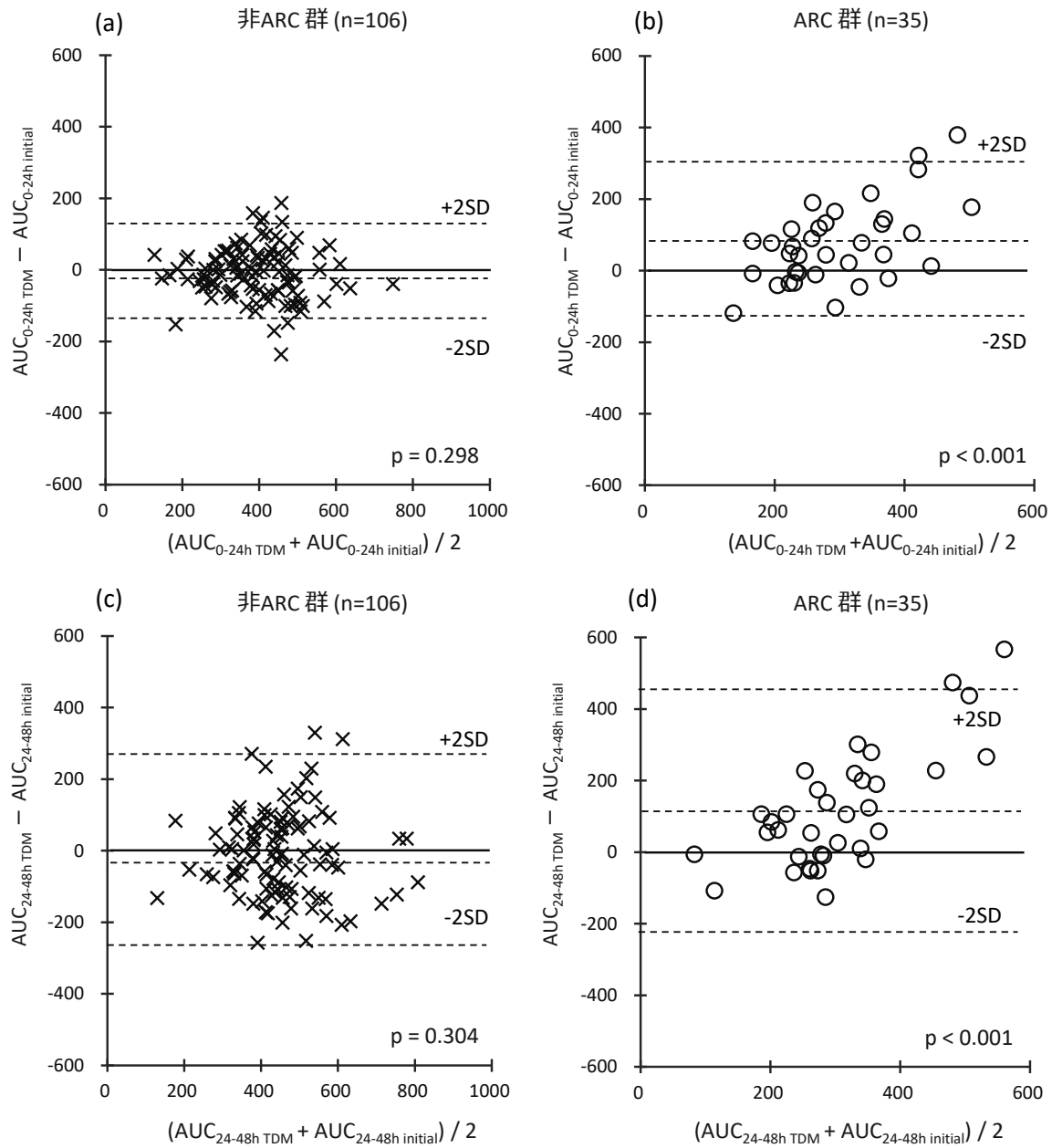


図 5 初期投与設計時と TDM 時の AUC の差

(a) 非 ARC 群における $AUC_{0-24h\ initial}$ と $AUC_{0-24h\ TDM}$ の差. (b) ARC 群における $AUC_{0-24h\ initial}$ と $AUC_{0-24h\ TDM}$ の差. (c) 非 ARC 群における $AUC_{24-48h\ initial}$ と $AUC_{24-48h\ TDM}$ の差. (d) ARC 群における $AUC_{24-48h\ initial}$ と $AUC_{24-48h\ TDM}$ の差. $p < 0.05$ を統計学的に有意とした. ARC, 過大腎クリアランス; AUC, 血中濃度-時間曲線下面積; TDM, 治療薬物モニタリング; AUC_{0-24h} , 1 日目の AUC; AUC_{24-48h} , 2 日目の AUC; $AUC_{initial}$, 予測 AUC; AUC_{TDM} , 実測 AUC

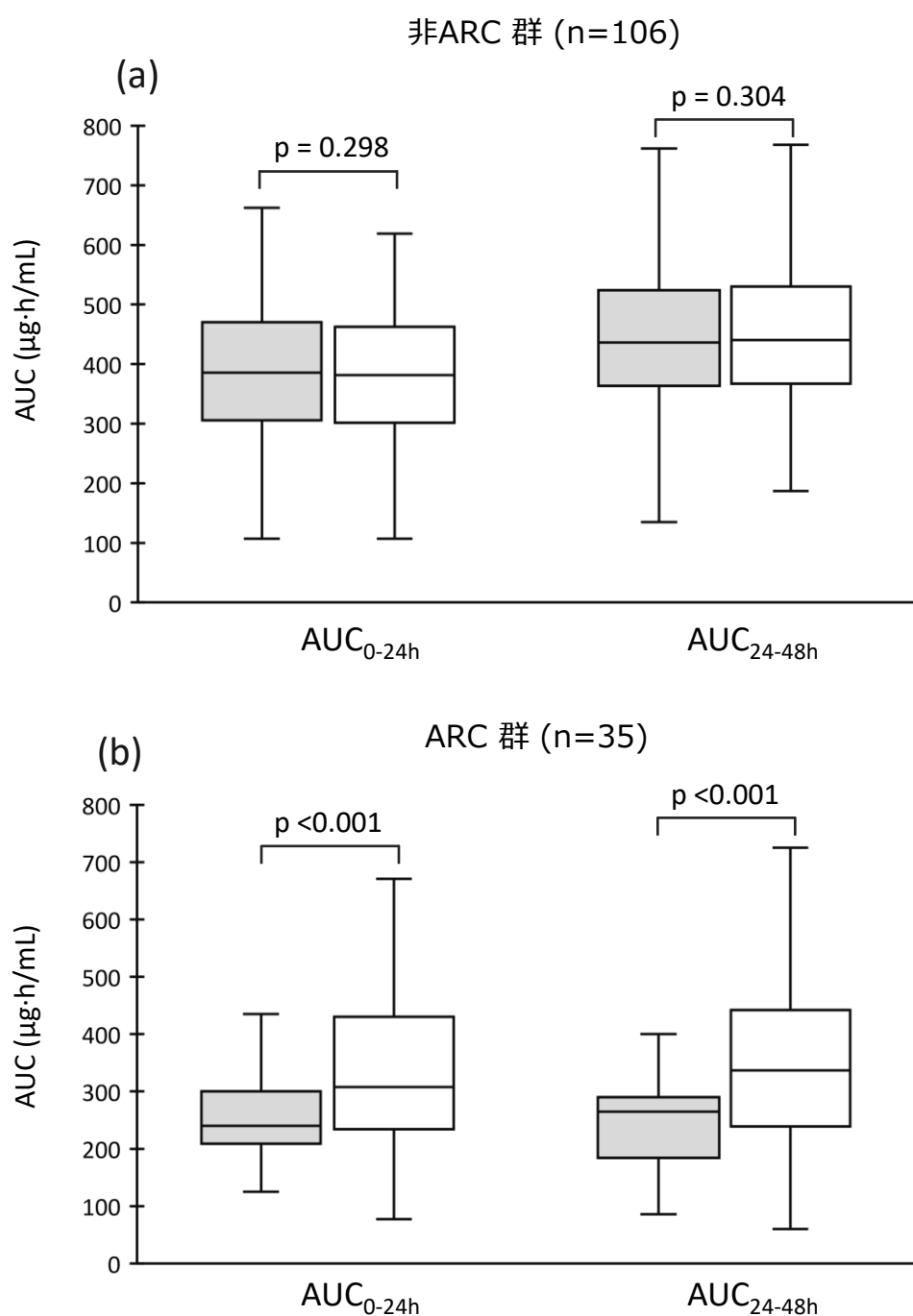


図 6 初期投与設計時と TDM 時の AUC の比較

■: 初期投与設計時の AUC. □: TDM 時の AUC.

(a) 非 ARC 群における初期投与設計時と TDM 時の AUC 値の箱ひげ図. (b) ARC 群における初期投与設計時と TDM 時の AUC 値の箱ひげ図. $p < 0.05$ を統計学的に有意とした. ARC, 過大腎クリアランス; AUC, 血中濃度-時間曲線下面積; TDM, 薬物治療モニタリング

表 3 上方乖離を予測する各要因の診断精度

	AUC _{ROC}	カット オフ値	感度	特異度	PPV	NPV	TP	TN	FP	FN	p 値
推算CCr (mL/min/1.73 m ²)	0.808	130	0.568	0.856	0.583	0.848	21	89	15	16	<0.001
		80	0.946	0.529	0.417	0.965	35	55	49	2	
eGFRcre (mL/min/1.73 m ²)	0.806	130	0.405	0.942	0.714	0.817	15	98	6	22	<0.001
		97	0.703	0.788	0.542	0.882	26	82	22	11	
TDMまでのVCM投与回数	0.639	5	0.405	0.769	0.385	0.784	15	80	24	22	0.012
ΔCCr (mL/min/1.73 m ²)	0.707	-7	0.541	0.846	0.556	0.838	20	88	16	17	<0.001
CCr 変化率 (%)	0.745	-6	0.595	0.779	0.489	0.844	22	81	23	15	<0.001

AUC の上方乖離は，初期投与設計時の予測 AUC と比較して TDM 時の実測 AUC が 30% 以上高値である場合と定義した．CCr，クレアチニンクリアランス；eGFRcre，クレアチニンベースの推定糸球体濾過量；VCM，バンコマイシン；ΔCCr，CCr 変化量；AUC_{ROC}，曲線下面積；PPV，陽性的中率；NPV，陰性的中率；TP，真陽性；TN，真陰性；FP，偽陽性；FN，偽陰性

6. AUC 上方乖離のロジスティック回帰分析

単変量ロジスティック回帰分析の結果，以下の因子が AUC 上方乖離と有意に関連していた： 1) 推算 CCr ≥ 130 mL/min/1.73 m²，2) eGFRcre ≥ 130 mL/min/1.73 m²，3) TDM までの VCM 投与回数 ≥ 5 ，4) ΔCCr ≤ -7 mL/min/1.73 m²，5) CCr 変化率 $\leq -6\%$ （表 4）．推算 CCr（モデル 1）と eGFRcre（モデル 2）は，多重共線性を避けるため，個別に多変量ロジスティック回帰分析モデルに組み込んだ．多変量ロジスティック回帰分析の結果，推算 CCr と TDM までの VCM 投与回数（5 回以上）は AUC 上方乖離の独立した説明因子であった（モデル 1）．同様の結果が eGFR モデルでも観察された（モデル 2）．CCr ≥ 130 mL/min/1.73 m² と AUC 上方乖離との関連は，PS 調整後のモデル（モデル 3）でも有意であった（表 4）．多変量ロジスティック回帰モデル 3 は，以下のベースライン変数に基づき，ARC 群割付けの PS を算出し調整した：年齢，性別，BMI，VCM の投与間隔，SOFA スコア，APACHE II スコア，TDM

までの VCM 投与回数 ≥ 5 , $\Delta \text{CCr} \leq -7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, 負荷投与の有無, 持続的腎代替療法の有無, カテコラミンの使用, ループ利尿薬の使用. PS モデルの分別能を評価する AUC は 0.875, 調整 R^2 は 0.296 であった.

表 4 AUC の上方乖離を目的変数としたロジスティック回帰分析

	単変量モデル			多変量モデル 1			多変量モデル 2			多変量モデル 3		
	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値
年齢, 1 歳上昇ごと	0.98	0.96-1.01	0.337	1.01	0.97-1.04	0.686	1.00	0.97-1.04	0.790			
性別; 女性	1.94	0.88-4.28	0.099	2.16	0.88-5.30	0.092	2.24	0.92-5.46	0.077			
BMI, 1 kg/m ² 上昇ごと	1.06	0.98-1.13	0.135									
推算CCr; $\geq 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	6.98	2.99-16.28	<0.001	7.86	2.91-21.19	<0.001				3.94	1.48-10.48	0.006
eGFRcre; $\geq 130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	6.47	2.80-14.95	<0.001				7.17	2.72-18.89	<0.001			
SOFA スコア, 1 点上昇ごと	0.99	0.91-1.09	0.917									
APACHE II スコア, 1 点上昇ごと	1.00	0.96-1.06	0.783									
TDM までの VCM 投与回数, ≥ 5	2.27	1.02-5.05	0.044	2.56	1.01-6.44	0.047	2.65	1.06-6.64	0.038			
負荷投与; あり	0.57	0.26-1.24	0.157									
ΔCCr ; $\leq -7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$	5.21	2.26-12.02	<0.001									
CCr 変化率; $\leq -6\%$	4.14	1.87-9.18	<0.001									
CRRT; あり	0.34	0.07-1.56	0.165									
カテコラミン	0.63	0.29-1.39	0.251									
ループ利尿薬	0.76	0.36-1.62	0.481									
AIC				144.6			145.6			142.7		

p < 0.05 を統計的に有意とした. OR, オッズ比; CI, 信頼区間; BMI, 体格指数; CCr, クレアチニンクリアランス; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量; SOFA, sequential organ failure assessment; APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II; VCM, バンコマイシン; ΔCCr , CCr 変化量; CRRT, 持続的腎代替療法; AIC, 赤池情報量規準. 多変量モデル 1 は年齢, 性別, CCr, TDM までの VCM 投与回数 ≥ 5 で調整した. モデル 2 は年齢, 性別, eGFRcre, TDM までの VCM 投与回数 ≥ 5 で調整した. 多変量ロジスティック回帰分析では, 多重共線性を避けるため, CCr (モデル 1) と eGFRcre (モデル 2) を別々にモデルに組み込んだ. モデル 3 は, 年齢, 性別, BMI, 投与間隔, SOFA スコア, APACHE II スコア, TDM までの VCM 投与回数 ≥ 5 , $\Delta \text{CCr} \leq -7 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, 負荷投与, CRRT, カテコラミンの使用, ループ利尿薬の使用により算出された傾向スコアで調整した.

さらに，腎機能の変化についての因子を組み込んだ多変量解析では， Δ CCr（モデル A）または CCr 変化率（モデル B）および TDM までの VCM の投与回数（モデル C）は上方乖離の独立した因子であった（表 5）。

表 5 腎機能の変化に関連する因子を組み込んだロジスティック回帰分析

	単変量モデル			多変量モデル A			多変量モデル B			多変量モデル C		
	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値
年齢, 1歳上昇ごと	0.98	0.96-1.01	0.337	1.02	0.98-1.05	0.325	1.02	0.98-1.05	0.370	0.98	0.95-1.01	0.192
性別; 女性	1.94	0.88-4.28	0.099	1.92	0.78-4.72	0.153	1.88	0.76-4.65	0.171	2.48	1.03-5.99	0.043
BMI, 1 kg/m ² 増加ごと	1.06	0.98-1.13	0.135									
推算CCr; ≥ 130 mL/min/1.73 m ²	6.98	2.99-16.28	<0.001	6.41	2.30-17.84	<0.001	8.11	2.91-22.65	<0.001			
eGFR; ≥ 130 mL/min/1.73 m ²	6.47	2.80-14.95	<0.001									
SOFA スコア	0.99	0.91-1.09	0.917									
APACHE II スコア	1.00	0.96-1.06	0.783									
TDMまでのVCM投与回数, ≥ 5	2.27	1.02-5.05	0.044							3.61	1.44-9.07	0.006
負荷投与; あり	0.57	0.26-1.24	0.157									
Δ CCr; ≤ -7 mL/min/1.73 m ²	5.21	2.26-12.02	<0.001	3.66	1.44-9.29	0.006						
CCr変化率; $\leq -6\%$	4.14	1.87-9.18	<0.001				3.91	1.62-9.45	<0.001	4.82	2.05-11.34	<0.001
CRRT; あり	0.34	0.07-1.56	0.165									
カテコラミン	0.63	0.29-1.39	0.251									
ループ利尿薬	0.76	0.36-1.62	0.481									
AIC					141.2			139.2			149.4	

p < 0.05 を統計的に有意とした。OR, オッズ比; CI, 信頼区間; BMI, 体格指数; CCr, クレアチニークリアランス; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量; SOFA, sequential organ failure assessment; APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II; VCM, バンコマイシン; ; Δ CCr, CCr 変化量; CRRT, 持続的腎代替療法; AIC, 赤池情報量規準。多変量モデル A は年齢, 性別, 推算 CCr, Δ CCr で調整した。モデル B は年齢, 性別, 推算 CCr, CCr 変化率で調整した。モデル C は, 年齢, 性別, TDM までの VCM 投与回数 ≥ 5 , CCr 変化率で調整した。

7. ARC 群における AUC 上方乖離の有無と患者特性の比較

推算 CCr 130 mL/min/1.73 m² 以上の症例のうち、AUC の上方乖離のあった群では、有意に年齢が高く（60 歳 [IQR : 51-67] vs. 49 歳 [IQR : 40-58], $p = 0.044$), SCr が低く（0.35 mg/dL [IQR : 0.30-0.51] vs. 0.53 mg/dL [IQR : 0.41-0.59], $p = 0.019$), 血中尿素窒素 (BUN) /SCr 比が高かった（46.5 [IQR : 36.0-62.3] vs. 34.0 [IQR : 20.7-40.0], $p = 0.046$). 一方、性別、体重、BMI、SOFA および APACHE II スコアは、AUC 上方乖離のある群とない群で有意差はなかった（表 6）.

8. 2 点採血症例におけるピーク/トラフまたはトラフのみから算出した AUC との相関

トラフおよびピーク値を用いた 2 点採血法で AUC を評価した症例は 29 例であった. ARC の有無で、トラフの 1 点およびピーク/トラフの 2 点から算出した AUC の相関を調査し、非 ARC 群 ($R^2=0.974$) および ARC 群 ($R^2=0.923$) で良好な相関が認められた（図 7）.

9. 1 点または 2 点採血症例における初期投与設計時と TDM 時の AUC の比較

トラフ 1 点で AUC を推定した群とピーク/トラフ 2 点で AUC を推定した群に分けて、初期投与設計時と TDM 時の AUC を比較したところ、トラフ 1 点で AUC を推定した群において、ARC 群では、実測 AUC_{0-24h} は予測 AUC_{0-24h} よりも有意に高かった（301 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 233-430] vs. 239 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 199-297], $p < 0.001$; 図 8b). 一方、非 ARC 群では実測 AUC_{0-24h} と予測 AUC_{0-24h} に有意差はなかった（382 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 300-463] vs. 394 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 309-472], $p = 0.230$; 図 8a). AUC_{24-48h} でも同様の傾向が確認された（図 8). ピーク/トラフ 2 点で AUC を推定した群において、ARC 群では、統計学的に有意ではないものの実測 AUC_{0-24h} は予測 AUC_{0-24h} よりも高かった（359 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 270-429] vs. 278 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 224-378], $p = 0.313$; 図 8d). 非 ARC 群では実測 AUC_{0-24h} と予測 AUC_{0-24h} に有意差はなかった（381 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 341-453] vs. 364 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ [IQR : 303-454], $p = 0.987$; 図 8c). AUC_{24-48h} でも同様の傾向であった（図 8）.

表 6 ARC 群における AUC 上方乖離群と非乖離群の患者特性の比較

	全例 (n=35)	AUCの乖離あり (n=20)	AUCの乖離無し (n=15)	p 値
年齢, 歳	58(47, 63)	60(51, 67)	49(40, 58)	0.044
≥65, n (%)	8(22.9%)	6(30.0%)	2(13.3%)	0.419
女性, n (%)	12(34.3%)	9(45.0%)	3(20.0%)	0.163
身長, cm	165(160, 170)	160(153, 170)	169(160, 174)	0.025
体重, kg	71.2(53.2, 81.8)	61.8(51.5, 85.6)	72.4(55.0, 77.3)	0.405
BMI, kg/m ²	24.2(21.5, 30.2)	24.5(21.7, 31.8)	24.2(21.5, 30.2)	0.894
SOFA スコア	7(5, 9)	7(4, 9)	8(5, 10)	0.615
APACHE II スコア	19(14, 22)	19(15, 22)	19(11, 22)	0.776
検査値				
アルブミン, g/dL	2.2(2.0, 2.6)	2.3(2.1, 2.6)	2.2(1.9, 2.8)	0.503
ヘモグロビン, g/dL	10.1(8.9, 12.1)	10.1(9.0, 11.5)	10.0(8.9, 13.1)	0.764
クレアチニン, mg/dL	0.47(0.32, 0.58)	0.35(0.30, 0.51)	0.53(0.41, 0.59)	0.019
推算CCr, mL/min	154.9(141.3, 215.1)	156.0(141.0, 224.6)	153.5(141.4, 191.4)	0.842
推算CCr, mL/min/1.73 m ²	160.3(144.2, 199.9)	162.8(147.0, 246.6)	157.3(135.5, 167.2)	0.162
eGFRcre, mL/min/1.73 m ²	130.2(116.3, 169.2)	154.4(125.9, 190.4)	125.0(108.4, 132.5)	0.036
シスタチン C, mg/L (n=14)	0.94(0.85, 1.07)	0.96(0.87, 1.07)	0.88(0.83, 1.20)	0.560
eGFRcys, mL/min/1.73 m ² (n=14)	76.9(66.8, 90.4)	69.8(67.6, 86.8)	86.9(61.5, 93.2)	0.699
BUN, mg/dL	17(14, 21)	18(14, 23)	16(12, 20)	0.442
BUN/SCr	39.2(30.6, 58.3)	46.5(36.0, 62.3)	34.0(20.7, 40.0)	0.046
併用薬, n (%)				
ループ利尿薬	13(37.1%)	8(40.0%)	5(33.3%)	0.737
カテコラミン	9(25.7%)	4(20.0%)	5(33.3%)	0.451
バンコマイシン治療				
初回投与量, mg/kg	19.8(17.3, 23.0)	19.4(17.6, 22.2)	20.3(16.7, 27.3)	0.257
負荷投与あり, n (%)	22(62.9%)	12(60.0%)	10(66.7%)	0.737
維持投与量, mg/kg/day	14.7(13.0, 18.2)	14.3(12.3, 17.6)	16.2(13.5, 18.4)	0.271
AUC _{0-24h} , µg·h/mL	240(209, 300)	214(195, 294)	257(234, 345)	0.086
AUC _{24-48h} , µg·h/mL	265(184, 290)	219(174, 275)	287(250, 334)	0.028
AUC _{ss} , µg·h/mL	266(183, 297)	223(176, 276)	291(251, 328)	0.021
投与間隔, n (%)				0.291
8h	3(9%)	3(15%)	0(0%)	
12h	30(86%)	16(80%)	14(93%)	
24h	2(6%)	1(5%)	1(7%)	

データは中央値（四分位範囲）または例数（%）で示した。p < 0.05 を統計学的に有意とした。
 ARC, 過大腎クリアランス; BMI, 体格指数; SOFA, sequential organ failure assessment;
 APACHE II, acute physiology and chronic health evaluation II; CCr, クレアチニンク
 リアランス; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量; eGFRcys, シスタチン C ベ
 ースの推定糸球体濾過量; BUN, 血中尿素窒素; BUN/SCr, 血中尿素窒素/血清クレアチニン比;
 AUC, 濃度-時間曲線下面積。AUC_{0-24h}, 1 日目の AUC; AUC_{24-48h}, 2 日目の AUC; AUC_{ss}, 定常状態
 での AUC

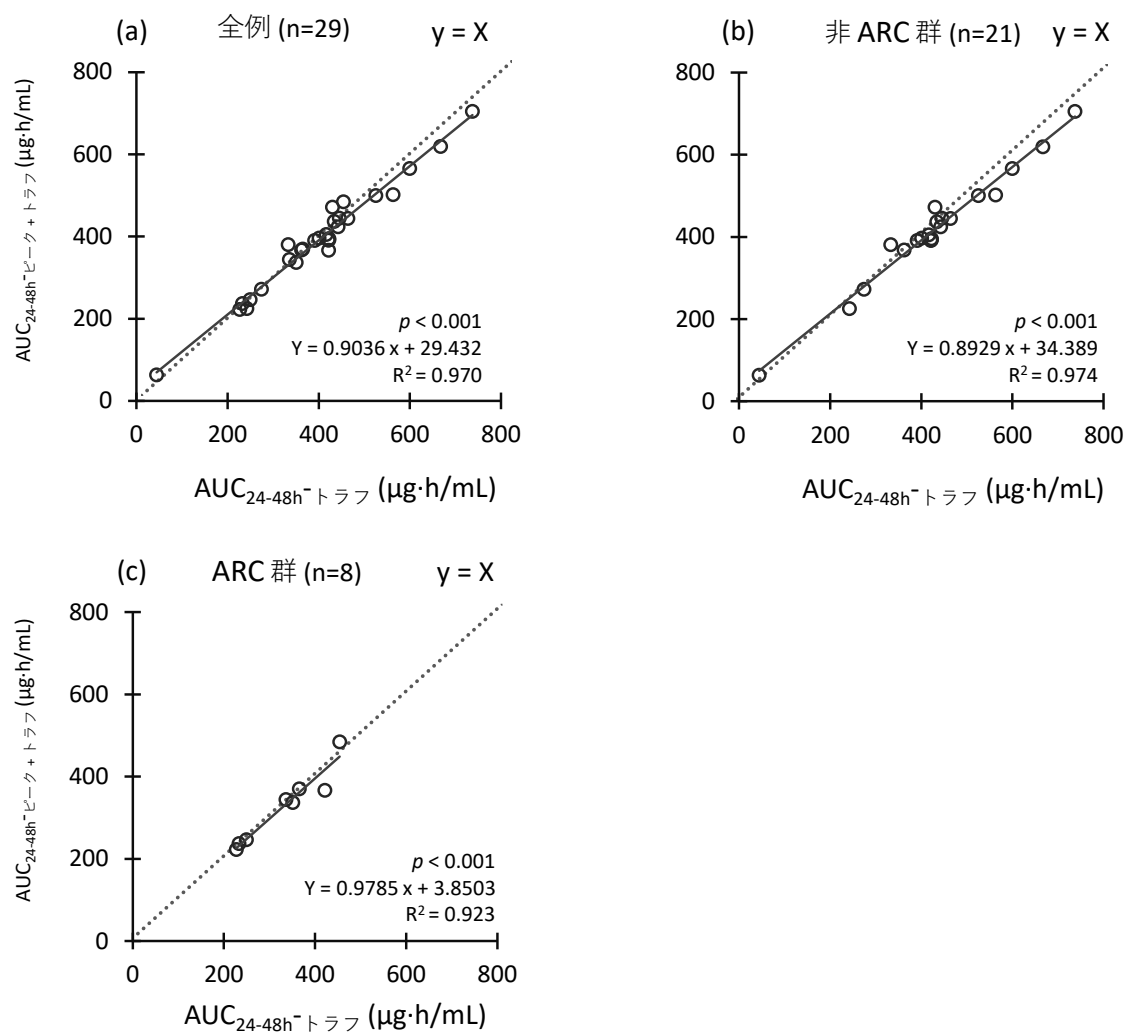
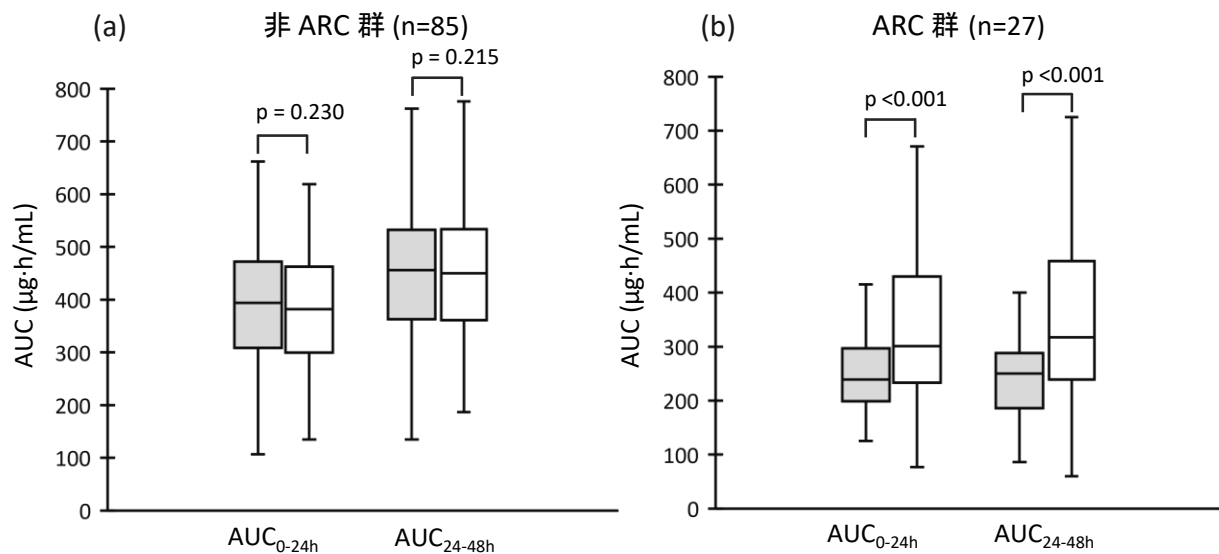


図 7 2 点採血で AUC を評価した 29 例の患者における，トラフまたはピーク / トラフから算出した AUC の相関

(a) 全例 (n=29). (b) 非 ARC 群 (n=21). (c) ARC 群 (n=8). ARC, 過大腎クリアランス ; AUC, 血中濃度-時間曲線下面積

1点採血



2点採血

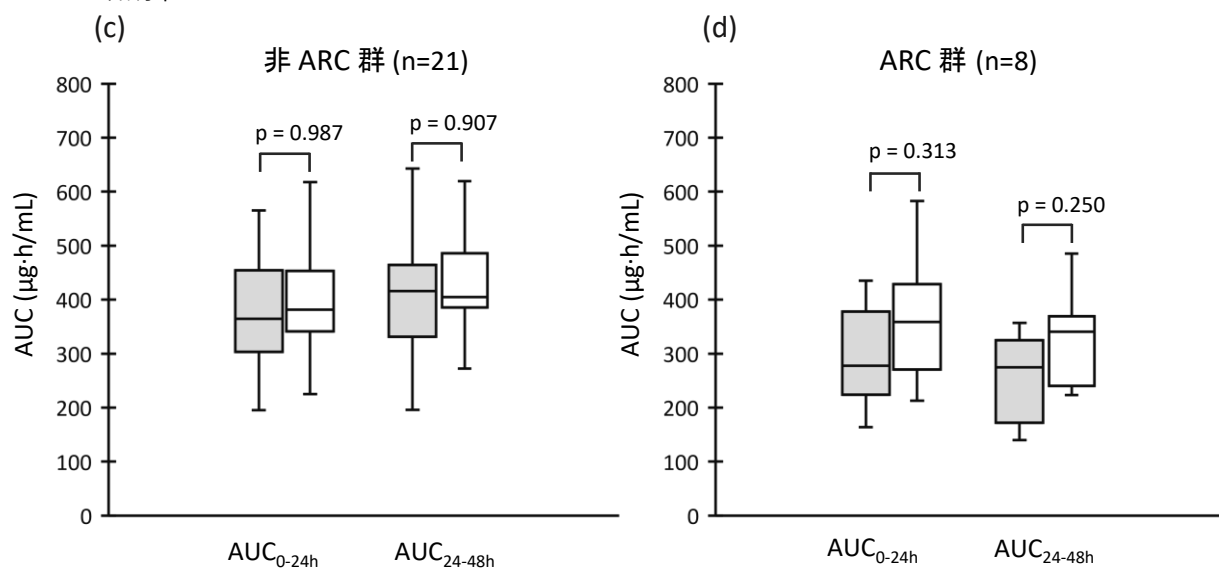


図 8 初期投与設計時と TDM 時の AUC の比較

■: 初期投与設計時の AUC. □: TDM 時の AUC.

(a) 1 点採血で AUC を評価した非 ARC 群 (n=85). (b) 1 点採血で AUC を評価した ARC 群 (n=27). (c) 2 点採血で AUC を評価した非 ARC 群 (n=21). (d) 2 点採血で AUC を評価した ARC 群 (n=8). $p < 0.05$ を統計学的に有意とした. ARC, 過大腎クリアランス; AUC, 濃度-時間曲線下面積; TDM, 薬物治療モニタリング; $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$, 1 日目の AUC; $\text{AUC}_{24-48\text{h}}$, 2 日目の AUC

10. Cys-C を測定した ARC 群における初期投与設計時の予測 AUC と TDM 時の実測 AUC の比較

推算 CCr 130 mL/min/1.73 m² 以上で Cys-C を測定していたのは 14 例であった．初期投与設計時と TDM 時の AUC の比較を図 9 に示す．初期投与設計を推算 CCr で行った場合は， AUC_{0-24h} ， AUC_{24-48h} とともに有意に初期投与設計時と比較し TDM 時で高値であった（図 9a, c）．一方， $eGFR_{cre}$ と $eGFR_{cys}$ の平均値から初期投与設計時の AUC を算出した場合， AUC_{0-24h} ， AUC_{24-48h} とともに初期投与設計時と TDM 時の AUC に有意な差はなかった（図 9b, d）．

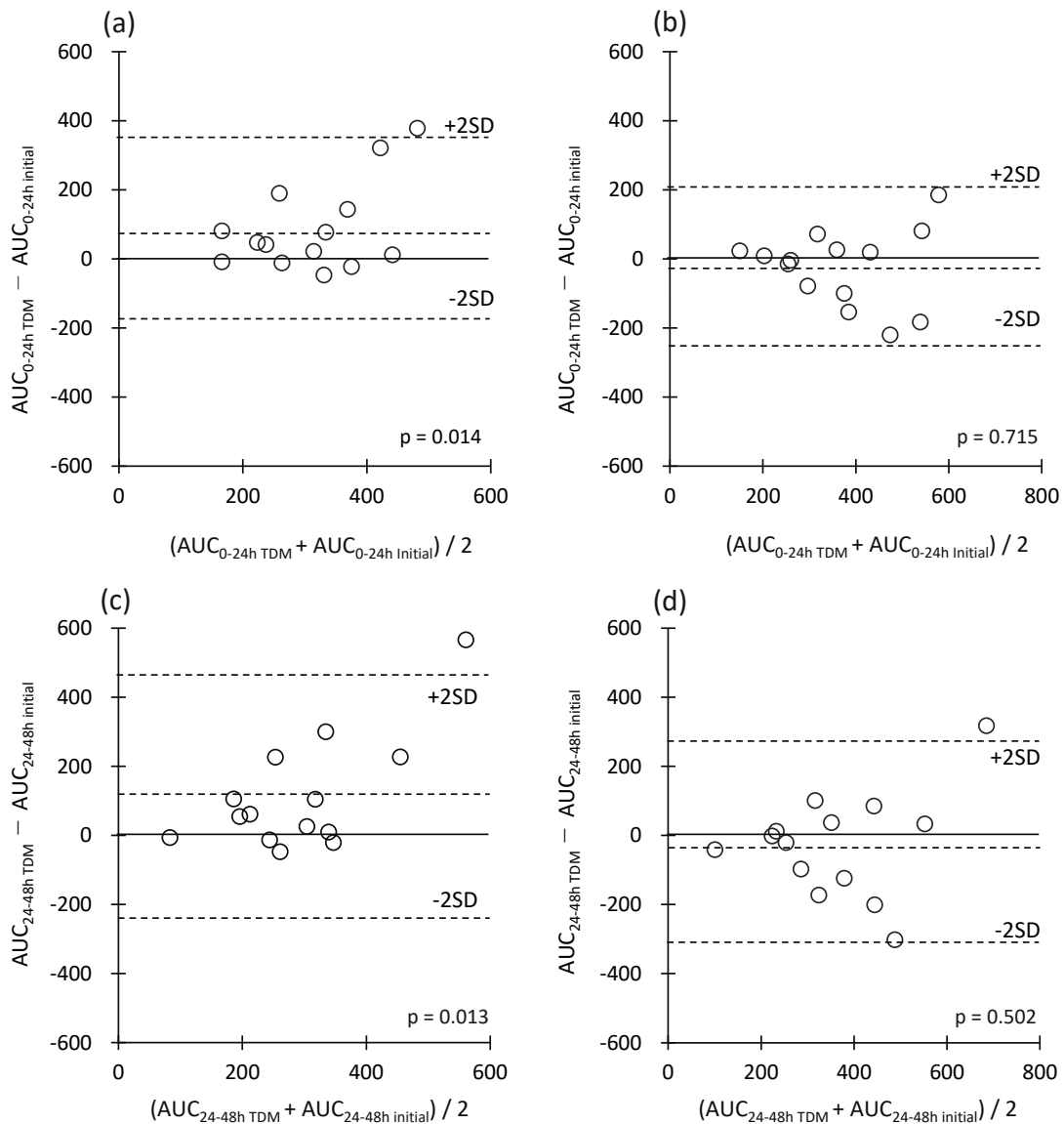


図 9 シスタチン C を測定した ARC 群における初期投与設計時の予測 AUC と TDM 時の実測 AUC の差の比較

(a) 推算 CCr から予測した AUC_{0-24h} と TDM 時の AUC_{0-24h} の差。(b) eGFRcre と eGFRcys の平均値から予測した AUC_{0-24h} と TDM 時の実測 AUC_{0-24h} の差。(c) 推算 CCr から予測した AUC_{24-48h} と TDM での実測 AUC_{24-48h} との差。(d) eGFRcre と eGFRcys の平均値から予測した AUC_{24-48h} と TDM 時の実測 AUC_{24-48h} との差。ARC, 過大腎クリアランス; AUC, 血中濃度-時間曲線下面積; SD, 標準偏差; CCr, クレアチニンクリアランス; TDM, 薬物治療モニタリング; AUC_{0-24h} , 1 日目の AUC; AUC_{24-48h} , 2 日目の AUC; $AUC_{initial}$, 予測 AUC; AUC_{TDM} , 実測 AUC

第4節 考 察

本研究から、ARC 群では TDM 時の実測 AUC が初期投与設計時の予想 AUC よりも有意に高いことが明らかになった。また、ARC は、TDM 時の AUC が初期投与設計のシミュレーションから逸脱する独立した因子であった（表 4, 5）。

ARC が疑われる場合、1) VCM の血中濃度が推定した値から逸脱する可能性が高いため、早期の TDM が推奨される、2) VCM の投与量を調整するためには、CCr に加えて、年齢や BUN/SCr 比、Cys-C などの他の因子を考慮すべきである、3) 早期の TDM が実施できない場合は、腎機能に影響されない他の抗 MRSA 薬の一時的な使用を考慮すべきである。

MRSA 感染症に関する先行研究では、VCM の治療開始後 2 日以内に治療域の AUC/MIC を到達できなかった患者では、治療失敗のリスクが 2 倍になると報告されている⁵⁷。一方、2 日目の VCM の AUC $\geq 515 \text{ } \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ は、治療早期の AKI に関連する⁶⁰。したがって、治療の安全性と有効性を確保するためには、早期の TDM が必要不可欠である⁷⁵。

ARC 群において、TDM 時の実測 AUC が初期投与設計時の予測 AUC から上方乖離する理由は主に三つ考えられる。第一に、本研究における ARC 群の特徴が、VCM 薬物動態モデルの母集団の患者背景と異なるため、AUC の上方乖離が引き起こされた可能性である^{80-82, 84, 85}。今回使用したシミュレーションソフトである PAT で用いられている Yasuhara らの母集団モデルは、日本人 190 例から得られた 1253 ポイントの VCM の採血点を基に作成されており、その平均 CCr は 77.1 mL/min であった⁸²。そして、CCr が高値になると VCM クリアランスとの線形関係が失われ、良好な相関関係が保持される CCr の上限値は 85 mL/min であることが示されている⁸²。また、推算 CCr $130 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上の症例では、CCr 推定値がしばしば過小または過大評価されるため、ARC 群の推算 CCr は VCM のクリアランスレベルを正確に反映していない可能性がある^{84, 85}。加えて、ARC 群では、分布容積などがもともとの母集団モデルに類似していない可能性がある^{80-82, 86}。実際、Chu らが作成した ARC 症例の母集団薬物動態モデルでは、分布容積を 155.4 L としており、Yasuhara らの式の分布容積 60.7 L と大きく乖離している⁸¹。また、Zhao らは、ICU 症例は非 ICU 症例の 3 倍の中心分布容積であることを報告している⁸⁰。

そのような症例では、AUC を正確に評価するためには 2 点採血による AUC 評価が望ましいが、実臨床ではトラフ値の 1 点採血で AUC を評価することがある。近年、トラフ値のみからでもある程度正確な AUC を評価できることが報告されてきているものの⁸⁷⁻⁸⁹、その結果を ICU 症例、特に ARC 症例にそのまま外挿できるかは不明であった。そのため、本研究ではトラフ値のみから算出した AUC の妥当性を評価するため、トラフ値とピーク値を用いた 2 点採血法で AUC を評価した 29 例の患者を対象に、ARC の有無とトラフ値のみから算出した AUC との関連を追加調査した。その結果、非 ARC 群 ($R^2=0.974$) と ARC 群 ($R^2=0.923$) で良好な相関が認められ、トラフの 1 点採血による AUC ガイド下の TDM でもある程度の精度をもった推定が可能であることが示唆された (図 7)。また、1 点 AUC 推定群と 2 点 AUC 推定群に分けたときも、同様の傾向が確認された (図 8)。

これまでの報告では、トラフの 1 点採血による AUC の予測精度は、24 時間間隔で VCM を投与した場合には低くなるものの、12 時間間隔での投与の場合には高い予測精度が得られることが示されている⁵⁶。ARC 群では、24 時間間隔で VCM が投与された 2 例を除き、全例が 12 時間または 8 時間ごとに VCM を投与されており、ある程度の予測精度が維持されていると考えられる。

上方への AUC 乖離が 30%を超えたのは 20 例であった。逆に AUC の下方乖離が 30%を超えた症例は 2 例のみであった。したがって、ARC 症例にシミュレーションソフトを使用する際には、上方への AUC の乖離を考慮する必要がある。

第二に、腎機能の経時的変化が影響した可能性が考えられる。本試験では、TDM までの VCM の投与回数 5 回以上が AUC 上方乖離の独立した因子であり、これは ARC から正常腎機能への変化や経時的な AKI への移行の影響を受けている可能性がある⁵⁴。実際、本研究でも VCM 投与開始から TDM までの腎機能変化率および ΔCCr は、AUC の上方乖離と関連していた (表 5)。一方、ARC は、VCM の投与回数や ΔCCr を調整した後でも AUC 乖離の独立した因子であった (表 5)。先行研究では、ARC 症例では非 ARC 症例に比べ VCM の投与量が不足することが明らかにされており^{48, 49}、今回の結果でも ARC 群では投与量が不十分であったことが示された (図 4)。これらの結果から、ARC 群では初期の十分な投与量と早期の TDM が不可欠であることが示唆される。

第三の理由として、サルコペニアなどによる腎機能の過大評価が考えられる。筋肉量の減少した患者ではSCrが低いため、痩せた患者のeGFR_{cre}はeGFR_{cys}よりも高くなることがいくつかの報告で示されている³⁷⁻⁴²。これまでの研究において、SCrとCys-Cを組み合わせたeGFRの予測式がSCr単独で用いた場合よりも精度よくGFRを推算することが多数報告されている^{90,91}。しかし、現状では日本人向けのSCrとCys-Cを組み合わせた推算式は作成されていない。また、eGFR_{cre}とeGFR_{cys}の平均値がSCrとCys-Cを組み合わせた複雑な推算式と同等のGFRの予測性を示すことも明らかにされている^{92,93}。そのため、本研究では、Cys-Cの有用性を検討するためARC群でCys-Cが測定された14例の患者において追加解析を行った。その結果、推算CCrでAUCを推算した際に見られていたTDM時のAUCの上方乖離がeGFR_{cre}とeGFR_{cys}の平均値に基づくAUCの初期シミュレーションを行うことで生じない結果となった（図9）。この上方乖離の改善は、ICU患者におけるVCMの初期投与設計時にSCrのみを使用するよりも、Cys-Cを利用した腎機能推算式の方が目標血中濃度の達成率が高かった報告⁹⁴⁻⁹⁶を支持するものである。

サルコペニアを有する症例では、eGFR_{cre}は見かけ上高値となり³⁷⁻⁴²、Cys-Cは炎症などの感染症に関連した因子で上昇するため^{97,98}、eGFR_{cys}が見かけ上低値になることから、その平均値を用いることで実際のGFRに近似したことが考えられる。一方、ARCの症例では、eGFR_{cre}、eGFR_{cys}ともに高値となることから、平均値も高値となり、サルコペニア症例との差別化が可能である。これまでの実測CCrとeGFRの関連を調べた研究においてもCys-CがSCrよりも高率にARCを予測することが示されており⁵⁰、Cys-CはARCとサルコペニアなどによる腎機能の過大評価とを区別するバイオマーカーとなりうると考えられる。

ARC群の背景の違いでは、AUCの上方乖離がみられた患者では、AUCの乖離がみられなかった患者よりも高齢でBUN/SCr比が高かった（表6）。一方、Cys-Cに関する指標については、両群に有意差は認められなかった。これより、ARC群には腎機能の過大評価となった症例が含まれている可能性が示された。高齢者は、若年者と比較しARCの発現頻度が低いことが報告されている⁴³。これは、若年患者の多くが、もともと腎障害の無い正常な腎機能であるた

め⁴³、何らかの状態の変化が心拍出量増加、主要臓器の血流の変化などに関連する交感神経の活性化を介して ARC を発症するためである⁴³（図 2）。一方、腎機能は加齢とともに徐々に低下するため高齢者の多くが CKD を有しており²⁻⁷、そのような症例では腎機能の亢進よりも腎機能低下のリスクが高い⁹⁹。そのため、CCr が高い高齢患者では、ARC 以外の要因を考慮すべきである。特に、BUN/SCr の上昇は、急性期では脱水の指標であるが¹⁰⁰⁻¹⁰²、慢性期では悪液質などの蛋白異化亢進のマーカーとなる^{102, 103}。したがって、BUN/SCr 比は、不正確な ARC 評価を防ぐために、低 SCr 値とともに考慮されるべきである。

以上の結果より、症例ごとに VCM を選択することが妥当であるかを判断する必要がある。リネゾリド（LZD）は非腎クリアランスが 65%であり、未変化体の 30%が尿中から排泄されることから¹⁰⁴、VCM と比較して腎機能による薬物動態への影響が少ない。モンテカルロ・シミュレーションを用いて MIC=1 µg/mL の場合の LZD の必要投与量を計算した場合、ARC 症例においても通常用量である 1200 mg/日の投与量で有効治療濃度を達成できることが報告されている¹⁰⁵。また、テイコプラニン（TEIC）は VCM と比較して半減期が長く、血中濃度の安全域が広いため、ARC 患者では 800 mg を 12 時間ごとに 3 回投与するレジメンを用いることで、腎障害を増加させることなく有効血中濃度を達成することができる¹⁰⁶。ダプトマイシンは、クリアランスに腎機能が最も大きく関与するが¹⁰⁷、ARC 患者では十分な検討はなされておらず、適切な用法用量は不明である。したがって、ARC と腎機能の過大評価を区別することが困難で、VCM の使用による腎障害や治療失敗のリスクが高い症例では、LZD または TEIC が実行可能な選択肢となる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は単一施設における少数の患者を対象とした後方視的観察研究であり、したがって研究集団に選択バイアスが存在する可能性がある。したがって、交絡因子を調整するために多変量解析を行った。第二に、腎機能は採尿によって評価されておらず、ARC と腎機能の過大評価との実際の関係は不明である。第三に、24 時間間隔で VCM を投与された限られた患者群では、1 点トラフ値を用いて AUC を推定したため、推定値が不正確になった可能性がある。したがって、本研究の妥当性を検証する

ために、2点採血を行った症例のみを用いた追加試験が必要である。最後に、本研究ではVCMの有用性や安全性については検討されていない。

結論として、本研究により、急性期の症例においてARC群におけるVCMのAUCは、初期投与設計時と比較してTDM時に高値になることが明らかとなった。したがって、ARC患者へのVCMの有効な血中濃度を達成しつつ過量投与を防止するためには、初期の十分な投与量と早期のTDMが不可欠である。また、推算CCr 130 mL/min/1.73 m²以上に加えて、高齢でBUN/SCr高値の場合には、腎機能の過大評価の可能性を考慮し、eGFRcreとeGFRcysの平均値に基づく初期投与設計が有用であることが示唆された。

第2章 血清クレアチニンを用いた推算糸球体濾過量が過大評価となる要因 および eGFR 過大評価予測スコア (OE スコア) の開発：心不全症例に おける検討

第1節 序 論

HF 患者の心機能の低下は予後の悪化と密接に関連しており^{108,109}，サルコペニアや CKD などの併存疾患の存在，薬剤の薬理学的な副作用が HF 患者の QOL 低下や臨床転帰の悪化の一因となっている^{108,109}。

腎機能を正確に評価することは，CKD の病期分類，薬剤の選択，および HF 患者の予後の予測に必要である^{110,111}。SCr に基づく eGFR_{cre} は，臨床現場で腎機能を推定するために日常的に使用されているが，SCr は，筋肉量に強く影響を受け，サルコペニア症例などでは，見かけ上 SCr が低値となり，腎機能を過大評価する危険性がある³⁷⁻⁴²。これは，筋力低下の頻度が高い HF 患者においても同様である^{62,63}。

一方，Cys-は，全身の有核細胞から一定速度で産生される分子量 13.3kDa のタンパク質として全身に広く分布し，タンパク結合せず，そのすべてが糸球体で濾過され，尿細管から血液中へは移行しない。そのため，血中濃度は GFR に依存し⁵¹⁻⁵³，その濃度は，年齢や性差，筋肉量などには影響されず，軽度の腎機能低下時から腎機能に関連して Cys-C 濃度が上昇する¹¹²。実際，高齢者や筋力低下のある患者では，eGFR_{cys} よりも eGFR_{cre} が高値を示す³⁷⁻⁴²。

したがって，HF 患者，特に高齢の HF 患者の腎機能評価には，GFR の過大評価を避けるために eGFR_{cys} の方が適していると思われる。しかし，Cys-C の測定は，施設によってはルーチン検査として実施できず，SCr の測定よりもコストがかかる⁶⁵。したがって，Cys-C を用いて eGFR の測定が必要な患者を特定するツールは，日常臨床において有用であると考えられる。本章では，二重エネルギー X 線吸収測定 (DEXA) による骨格筋量 (SM) の測定¹¹³ と Cys-C の採血が行われた HF 患者を対象に，eGFR_{cre} が高く推算される因子を調査し，その因子を基に Cys-C を用いた eGFR の推算が有用である症例を特定するためのスコアリングシステム (OE スコア) を開発した。

第2節 対象と方法

1. 研究対象

本研究は、単施設でのレトロスペクティブな観察研究である。2015年4月から2019年5月までの期間に、HFの診断と管理のために札幌医科大学附属病院に入院した日本人患者を登録した。HFはフラミンガム基準¹¹⁴に基づいて診断した。Cys-C濃度はGFR非依存的に変化する可能性があることから、C反応性蛋白（CRP）が1 mg/dL以上の患者、甲状腺機能障害のある患者（甲状腺機能亢進症または甲状腺機能低下症）、ステロイドを投与されている患者は除外した^{97, 98, 115, 116}。Cys-Cは末期腎不全症例では上昇が頭打ちとなるため¹¹⁷、eGFRcreが15 mL/min/1.73 m²未満の症例も除外した（図10）。

2. 検査データと心エコー図

DEXA測定後7日以内に採取した血液データは、患者の診療記録から入手した。CKDはeGFRcreが60 mL/min/1.73 m²以下と定義した¹。第1章と同様、eGFRcreおよびeGFRcysは、日本人向けに開発された式（Eqs. 2, 3）^{21, 22}を用いて算出した。

3. eGFR 過大評価の定義

図10に示すように、eGFRcreとeGFRcysの不一致を以下のように算出した。

$$(\text{eGFRcre} / \text{eGFRcys} - 1) \times 100 (\%) \quad \dots (\text{Eq. 4})$$

eGFRcreによるGFR過大評価は、日本人コホートにおけるeGFRcreとeGFRcysの関係を示した先行研究の結果³⁹に基づき、eGFRcreがeGFRcysより20%以上高値と定義した。HF患者を過大評価（Overestimation, OE）群と非OE群に分類した。

4. 統計解析

データは、平均値±SD または中央値（四分位範囲[IQR]25-75 パーセンタイル

ル) で示し、頻度と割合で表した。2 群間の連続変数の比較には、ウェルチ検定または Mann-Whitney の U 検定を用いた。カテゴリー変数の 2 群間の差異は、Fisher の正確検定で検討した。3 群以上の割合の傾向の検討には Cochran-Armitage の傾向検定を用いた。ROC 曲線を描いて曲線下面積 (AUC_{ROC}) を算出し、OE 予測に最適な、身長、体重、SM、ヘモグロビン、BUN/SCr のカットオフ値を算出した。最適なカットオフ値は、Youden Index⁸³に基づいて決定した。単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行い、OE の臨床的リスク因子を決定した。その後、ヘモグロビン、BUN/SCr、体重または SM などの臨床的危険因子を用いて、リスク予測モデルを作成した。最後に、OE のリスク予測スコアの診断能力を評価するために、感度、特異度、PPV、NPV、Accuracy (予測精度) を算出した。本研究の統計解析には、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR version 1.41 (自治医科大学附属さいたま医療センター, 日本) を使用した。

5. 倫理的配慮

本研究は、札幌医科大学附属病院の臨床研究倫理委員会 (番号 302-243) で承認され、ヘルシンキ宣言の原則を厳守して実施された。

第3節 結 果

384 例の HF 患者のうち、140 例の患者が除外基準により除外され、244 例の患者のデータが分析に使用された（図 10）。

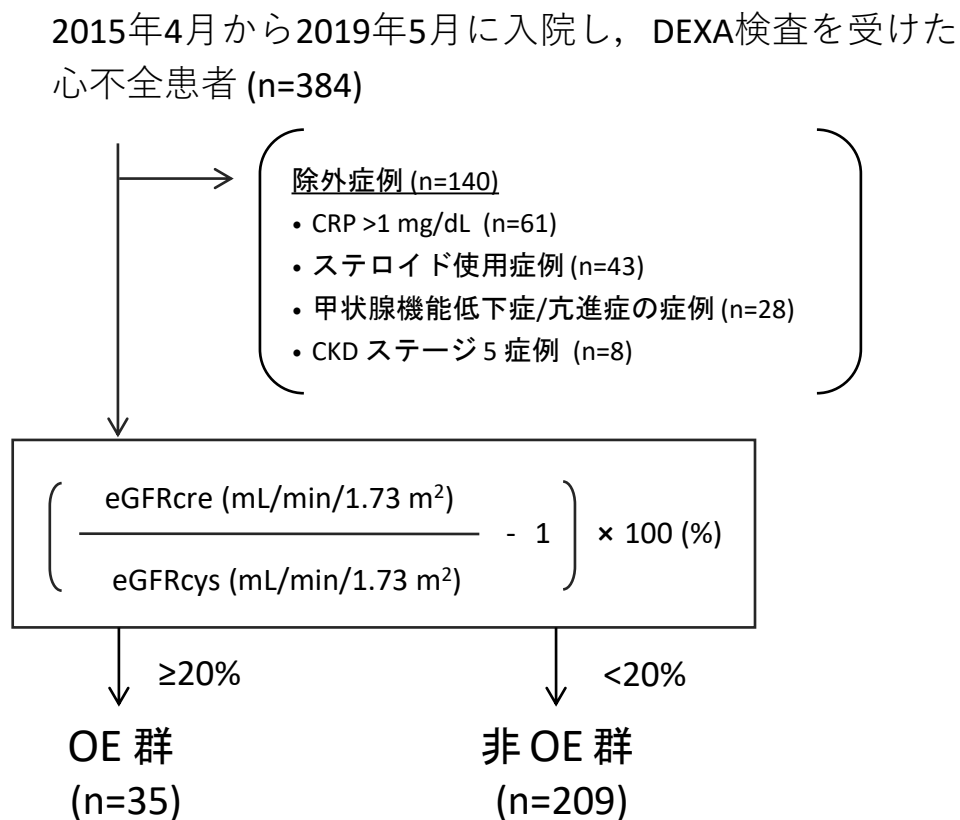


図 10 心不全患者の組み入れフローチャート

DEXA, 二重エネルギーX線吸収測定法；CRP, C反応性蛋白；CKD, 慢性腎臓病；eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量；eGFRcys, シスタチン C ベースの推定糸球体濾過量；OE, eGFR 過大評価

1. ベースライン臨床特性

表 7 に示すように、患者の平均年齢は 72.2 ± 13.1 歳で、48%が女性であった。BMI は 22.7 ± 4.4 kg/m², SM は 39.2 ± 9.6 kg であった。合計 36%の患者が、New York Heart Association (NYHA) クラス III に分類された。高血圧症、脂質異常症、DM は、それぞれ 66.4%, 54.9%, 38.5%の患者に認められ

た．HF の原因として最も多かったのは心臓弁膜症（34.8％）で，次いで拡張型心筋症（16.8％），虚血性心疾患（16.0％）であった．eGFRcre と eGFRcys の平均値は，それぞれ 55.2 ± 20.3 mL/min/1.73 m² と 57.8 ± 22.3 mL/min/1.73 m² で，eGFRcre および eGFRcys を用いて CKD と診断された患者はそれぞれ 58％ と 51％であった．

2. OE 群と非 OE 群の患者背景の比較

OE は 14.3％（35/244 例）に見られた（図 11）．表 7 に示すように，OE 群の患者は非 OE 群の患者よりも有意に年齢が高く（ 76.4 ± 12.6 vs. 71.5 ± 13.0 歳， $p = 0.043$ ），女性の割合は両群で同程度であった．身長と体重は OE 群が非 OE 群よりも低値であり，その結果，両群の BMI 値は同程度であった（ 21.6 ± 5.5 vs. 22.9 ± 4.2 kg/m²， $p = 0.117$ ）．DEXA データでは，OE 群は非 OE 群に比べて有意に SM が低かった（ 35.6 ± 9.7 vs. 39.8 ± 9.4 kg， $p = 0.022$ ）．NYHA III の患者の割合は，OE 群が非 OE 群よりも高い傾向にあったが（51.4％ vs. 33.5％， $p = 0.056$ ），N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）値には，両群間で有意な差はなかった．ヘモグロビンは OE 群が非 OE 群よりも有意に低かったが（ 11.3 ± 1.7 vs. 12.6 ± 2.0 g/dL， $p < 0.001$ ），アルブミンは両群で同程度であった．SCr は，OE 群が非 OE 群よりも有意に低く（ 0.86 ± 0.36 vs. 1.09 ± 0.49 mg/dL， $p = 0.009$ ），eGFRcre は OE 群で有意に高かった（ 65.5 ± 24.0 vs. 53.5 ± 19.2 mL/min/1.73 m²， $p = 0.001$ ）．BUN は OE 群が非 OE 群に比べて高い傾向にあり，OE 群の BUN/SCr は非 OE 群に比べて有意に高かった（ 29.4 ± 13.1 vs. 20.6 ± 6.3 ， $p < 0.001$ ）．一方，OE 群では非 OE 群に比べて Cys-C が有意に高く（ 1.5 ± 0.5 vs. 1.3 ± 0.5 mg/L， $p = 0.008$ ），eGFRcys が有意に低かった（ 45.7 ± 17.4 vs. 59.8 ± 22.5 mL/min/1.73 m²， $p < 0.001$ ）．

表 7 DEXA 法により骨格筋量を測定した心不全患者の背景

	全例 (n=244)	OE 群 (n=35)	非OE 群 (n=209)	p 値
年齢, 歳	72.2±13.1	76.4±12.6	71.5±13.0	0.043
女性, n (%)	117(48.0%)	19(54.3%)	98(46.9%)	0.583
身長, cm	158.2±9.9	153.5±9.5	158.9±9.8	0.003
体重, kg	57.2±14.4	51.3±15.7	58.1±14.0	0.009
BMI, kg/m ²	22.7±4.4	21.6±5.5	22.9±4.2	0.117
DEXA データ				
SM, kg	39.2±9.6	35.6±9.7	39.8±9.4	0.022
SMI, kg/m ²	15.5±2.6	15.0±3.0	15.6±2.5	0.169
総脂肪量, kg	17.1±8.0	14.4±8.8	17.6±7.7	0.032
NYHA functional class				
I-II, n (%)	156(63.9%)	17(48.6%)	139(66.5%)	0.056
III, n (%)	88(36.1%)	18(51.4%)	70(33.5%)	
心不全の原因疾患, n (%)				
IHD	39(16.0%)	9(25.7%)	30(14.4%)	0.008
DCM	41(16.8%)	2(5.7%)	39(18.7%)	
VHD	85(34.8%)	18(51.4%)	67(32.1%)	
合併症, n (%)				
高血圧	162(66.4%)	26(74.3%)	136(65.1%)	0.337
脂質異常症	134(54.9%)	16(45.7%)	118(56.5%)	0.273
糖尿病	94(38.5%)	12(34.3%)	82(39.2%)	0.708
検査値				
NT-proBNP, pg/mL	1113(511, 2659)	1891(570, 3710)	1105(516, 2501)	0.210
アルブミン, g/dL	3.7±0.5	3.6±0.5	3.7±0.5	0.151
ヘモグロビン, g/dL	12.4±2.0	11.3±1.7	12.6±2.0	<0.001
クレアチニン, mg/dL	1.06±0.48	0.86±0.36	1.09±0.49	0.009
シスタチン C, mg/L	1.3±0.5	1.5±0.5	1.3±0.5	0.008
BUN, mg/dL	22.1±11.7	24.5±14.4	21.7±11.2	0.118
BUN/SCr	21.9±8.2	29.4±13.1	20.6±6.3	<0.001
eGFRcre, mL/min/1.73m ²	55.2±20.3	65.5±24.0	53.5±19.2	0.001
eGFRcre, <60 mL/min/1.73m ² , n (%)	141(57.8%)	15(42.9%)	126(60.3%)	0.065
eGFRcys, mL/min/1.73m ²	57.8±22.3	45.7±17.4	59.8±22.5	<0.001
eGFRcys, <60 mL/min/1.73m ² , n (%)	124(50.8%)	26(74.3%)	98(46.9%)	0.003
使用薬剤, n (%)				
ACEI/ARB	118(51.6%)	17(48.6%)	101(48.3%)	1.000
B遮断薬	154(63.1%)	23(65.7%)	131(62.7%)	0.850
ループ利尿薬	145(59.4%)	25(71.4%)	120(57.4%)	0.139
MRA	103(42.2%)	19(54.3%)	84(40.2%)	0.140
スタチン	115(47.1%)	14(40.0%)	101(48.3%)	0.465

データは平均値±標準偏差または中央値（四分位範囲）または例数（%）で示した。p<0.05を統計的に有意とした。BMI, 体格指数; DEXA: 二重エネルギーX線吸収法; SM, 骨格筋量; SMI, 骨格筋量指数; NYHA, New York Heart Association; HF, 心不全; IHD, 虚血性心疾患; DCM, 拡張型心筋症; VHD, 心臓弁膜症; NT-proBNP, N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド; BUN, 血中尿素窒素; BUN/SCr, 血中尿素窒素/血清クレアチニン比; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量; eGFRcys, シスタチンCベースの推定糸球体濾過量; NT-proBNP, N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド; ACEI, アンジオテンシン変換酵素阻害薬; ARB, アンジオテンシン受容体拮抗薬; MRA, ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

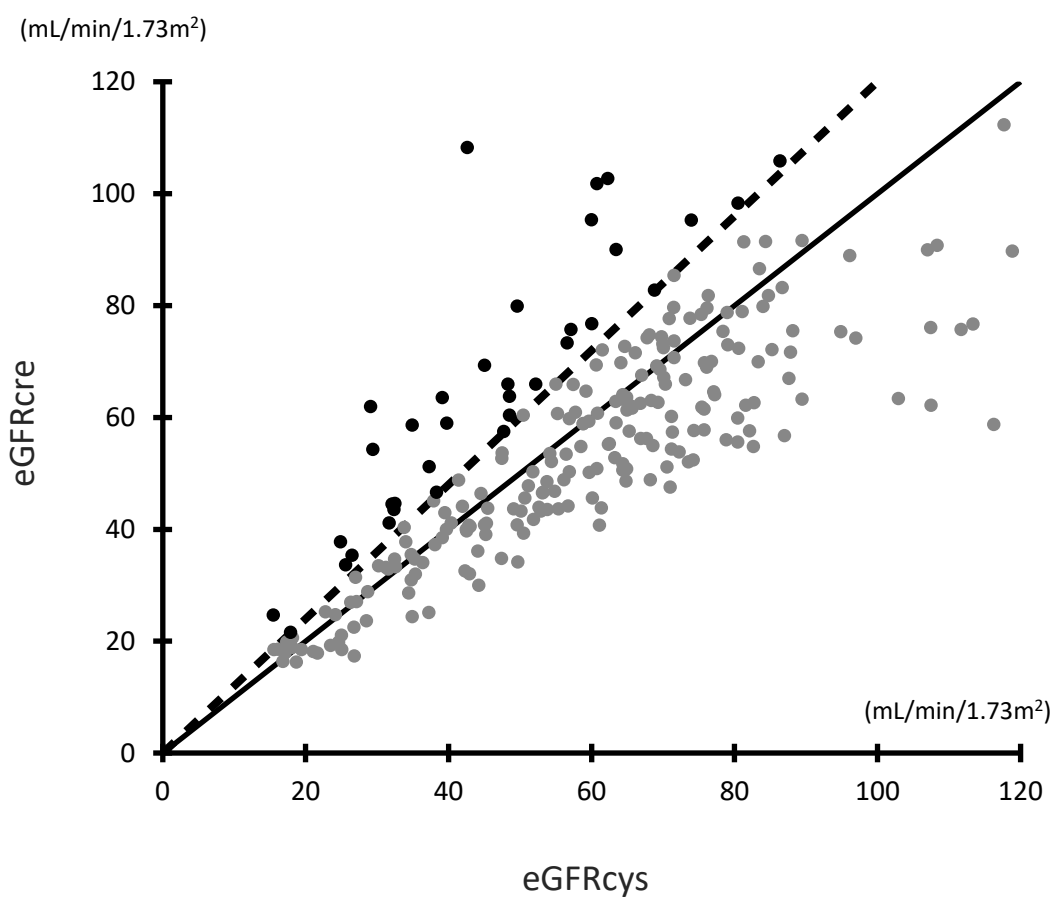


図 11 心不全患者における eGFRcre と eGFRcys の関係

黒点が OE 群． 灰色点は非 OE 群を示す． 点線は eGFRcre が eGFRcys より 20% 高値のラインを示す． eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 ; eGFRcys, シスタチン C ベースの推定糸球体濾過量

3. HF 患者における eGFRcre による GFR 過大評価の臨床的決定要因

OE 群と非 OE 群の患者背景に基づき（表 7），OE を予測するための臨床的決定要因の候補因子として，身長，体重，SM，ヘモグロビン，BUN/SCr を選択した．それぞれの最適なカットオフ値は，身長は男性 161.0 cm，女性 145.0 cm，体重は男性 63.0 kg，女性 42.0 kg，SM は男性 35.7 kg，女性 28.3 kg，ヘモグロビンは男性 12.4 g/dL，女性 11.0 g/dL，BUN/SCr は 26.5 であった（表 8）．

表 8 eGFRcre による eGFR 過大推定の有無に関する身長，体重，骨格筋量，ヘモグロビン，BUN/SCr の診断精度

		AUC _{ROC}	カットオフ値	感度	特異度	PPV	NPV
身長	男性	0.672	161.0	0.562	0.703	0.214	0.918
	女性	0.693	145.0	0.526	0.837	0.385	0.901
体重	男性	0.677	63.0	0.875	0.486	0.197	0.964
	女性	0.660	42.0	0.526	0.796	0.333	0.897
SM	男性	0.693	35.7	0.438	0.937	0.429	0.920
	女性	0.595	28.3	0.421	0.816	0.296	0.878
ヘモグロビン	男性	0.778	12.4	0.812	0.721	0.286	0.953
	女性	0.610	11.0	0.526	0.704	0.263	0.873
BUN/SCr		0.748	26.5	0.600	0.818	0.356	0.924

SM，骨格筋量；BUN/SCr，血中尿素窒素/血清クレアチニン比；eGFR，推定糸球体濾過量；eGFRcre，クレアチニンベースの推定糸球体濾過量；AUC_{ROC}，曲線下面積；PPV，陽性的中率；NPV，陰性的中率

単変量ロジスティック回帰分析の結果，年齢，身長，体重，SM，ヘモグロビン，BUN/SCr が OE に有意に関連していた（表 9）．多変量ロジスティック回帰分析では，多重共線性を避けるために，SM（モデル 1）と体重（モデル 2）を別々にモデルに組み込んだ．多変量ロジスティック回帰分析の結果，SM，ヘモ

グロビン，BUN/SCr が OE の独立した説明因子であった（モデル 1）。また，SM の代わりに体重を組み込んだモデル（モデル 2）でも，体重が有意な因子となった（表 9）。

表 9 OE の有無に関するロジスティック回帰分析

	単変量モデル			多変量モデル 1			多変量モデル 2		
	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値	OR	(95% CI)	p 値
年齢, 1 歳上昇ごと	1.03	(1.00 - 1.07)	0.045	0.99	(0.95 - 1.03)	0.685	0.99	(0.95 - 1.03)	0.555
性別; 女性	1.35	(0.66 - 2.76)	0.419	0.75	(0.29 - 1.95)	0.557	0.62	(0.43 - 3.06)	0.775
身長, 1.0 cm 上昇ごと	0.94	(0.91 - 0.98)	0.003						
身長; 男性 <161cm, 女性 <145 cm	3.88	(1.85 - 8.11)	<0.001	2.36	(0.91 - 6.17)	0.079	2.14	(0.80 - 5.68)	0.129
体重, 1.0 kg 増加ごと	0.96	(0.93 - 0.99)	0.010						
体重; 男性 <63 kg, 女性 <42 kg	3.74	(1.74 - 8.05)	<0.001				2.69	(1.02 - 7.13)	0.046
BMI, 1 kg/m ² 増加ごと	0.93	(0.85 - 1.02)	0.117						
SM, 1.0 kg 増加ごと	0.95	(0.91 - 0.99)	0.017						
SM; 男性 <35.7 kg, 女性 <28.3 kg	5.28	(2.41 - 11.6)	<0.001	2.94	(1.17 - 7.40)	0.022			
Log NT-proBNP	1.60	(0.82 - 3.12)	0.172						
アルブミン, 1.0 g/dL 上昇ごと	0.59	(0.29 - 1.21)	0.153						
アルブミン; <3.6 g/dL	1.84	(0.88 - 3.86)	0.104						
ヘモグロビン, 1.0 g/dL 上昇ごと	0.70	(0.57 - 0.86)	<0.001						
ヘモグロビン; 男性 <12.4 g/dL, 女性 <11.0 g/dL	3.81	(1.82 - 8.00)	<0.001	3.15	(1.32 - 7.50)	0.010	3.07	(1.29 - 7.30)	0.011
BUN/SCr, 1.0 上昇ごと	1.14	(1.08 - 1.21)	<0.001						
BUN/SCr >26.5	6.75	(3.15 - 14.50)	<0.001	6.41	(2.57 - 16.00)	<0.001	6.84	(2.74 - 17.10)	<0.001

BMI，体格指数；SM，骨格筋量；NT-proBNP，N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド，BUN/SCr，血中尿素窒素/血清クレアチニン比；OR，オッズ比；CI，信頼区間

4. eGFRcre による GFR 過大評価の有無のリスク予測スコアの作成

多変量解析の結果，Cys-C を用いた eGFR の推算が有用である症例を特定するためのスコアリングシステム，0E スコアを作成した（図 12）．0E スコアは，各因子のカットオフ値を基に設定した基準を満たす場合を各 1 点とした，合計点数 0～3 点で表される．なお，DEXA による SM の測定は日常診療では実施できないため，SM の代わりに体重をスコアに割り当てた．

項目	基準	点数
体重	男性 63 kg 未満，女性 42 kg 未満	1 点
ヘモグロビン	男性 12.4 g/dL 未満，女性 11.0 g/dL 未満	1 点
BUN/SCr	26.5 超	1 点
合計		0－3 点

図 12 シスタチン C を用いた eGFR の推算が有用である症例を特定するためのスコアリングシステム（0E スコア）

表 10 に 0E スコアの 0E 診断能力を示す．0E のスコアが 1 点以上の場合，0E の予測精度は 48.4%，感度は 97.1%，特異度は 40.2%であった．一方，スコアが 3 点の場合，0E の予測精度は 88.1%，感度は 28.6%，特異度は 98.1%であった．

スコアの合計によって HF 患者を 4 つのカテゴリーに分けたところ，スコアが 0，1，2，3 点の HF 患者における 0E の頻度は，それぞれ 1%（1/85），13%（12/92），23%（12/53），71%（10/14）であった（図 13a）．0E を予測するためのスコアリングシステムの有用性が，CKD の存在によって変化するかどうかを検討するため，サブグループ解析を行った．CKD を伴わない HF 患者における 0E の頻度は，スコアが 0，1，2，3 点に対して，それぞれ 3%（1/35），

14% (6/42), 39% (7/18), 75% (6/8) であった (図 13b). CKD を有する HF 患者でスコアが 0, 1, 2, 3 点の場合, OE の頻度はそれぞれ 0% (0/50), 12% (6/50), 14% (5/35), 67% (4/6) であった (図 13c).

表 10 OE スコアによる OE の診断能力

	感度	特異度	PPV	NPV	Accuracy	LR+	LR-	TP	TN	FP	FN
1 点以上	0.971	0.402	0.214	0.988	0.484	1.624	0.071	34	84	125	1
2 点以上	0.629	0.785	0.328	0.927	0.762	2.919	0.473	22	164	45	13
3 点	0.286	0.981	0.714	0.891	0.881	14.929	0.728	10	205	4	25

OE スコア ; 体重 : 男性で 63.0 kg 未満, 女性で 42.0 kg 未満を 1 点, ヘモグロビン濃度 : 男性で 12.4 g/dL 未満, 女性で 11.0 g/dL 未満を 1 点, BUN/SCr : 26.5 超を 1 点とした. BUN/SCr は血中尿素窒素/血清クレアチニン比 ; PPV, 陽性適中率 ; NPV, 陰性適中率 ; LR +, 陽性尤度比 ; LR -, 陰性尤度比 ; TP, 真陽性 ; TN, 真陰性 ; FP, 偽陽性 ; FN, 偽陰性

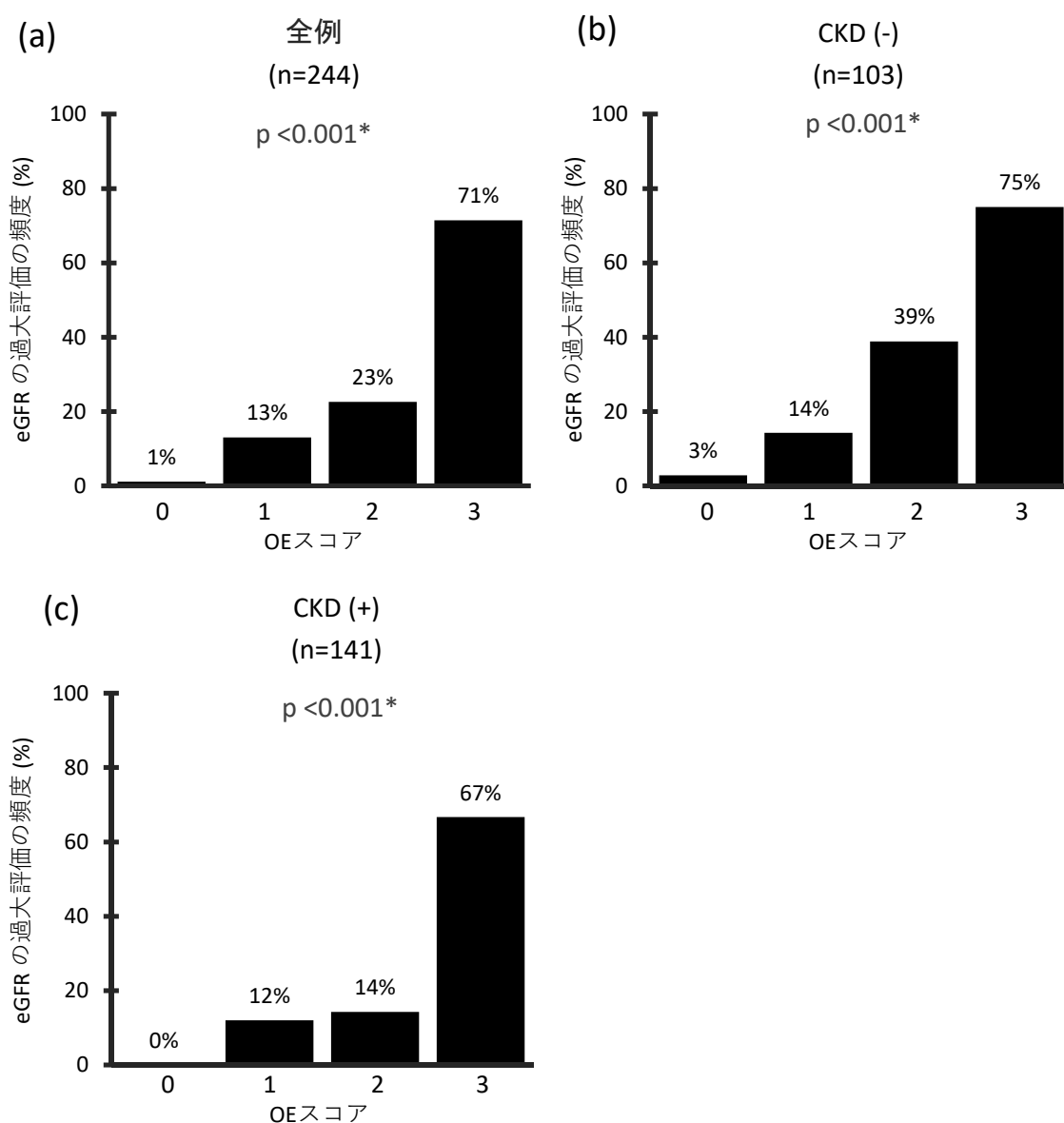


図 13 OE スコアと eGFR の過大評価の頻度

(a) 全例, (b) CKD のない症例, (c) CKD のある症例. eGFR_{cre} による eGFR の過大評価の頻度を OE スコアの合計点数別で示した. 合計点数は, 体重, ヘモグロビン値, BUN/SCr の各因子から求めた. 体重: 男性で 63.0 kg 未満, 女性で 42.0 kg 未満の場合を 1 点, ヘモグロビン: ヘモグロビン濃度が男性で 12.4 g/dL 未満, 女性で 11.0 g/dL 未満の場合を 1 点, BUN/SCr: BUN/SCr が 26.5 超の場合を 1 点とした. CKD は eGFR_{cre} が 60 mL/min/1.73 m² 未満と定義した. eGFR, 推定糸球体濾過量; CKD, 慢性腎臓病; BUN/SCr, 血中尿素窒素/クレアチニン比. *; Cochran-Armitage の傾向検定

第4節 考 察

eGFRcre は筋力低下を伴う患者の腎機能を過大評価することが示されているが^{30-33, 37-42}，どの程度の筋量低下が eGFRcre による eGFR の過大評価を引き起こすのかはいまだ不明である．さらに，DEXA 法をはじめとする SM を測定する方法はいくつかあるが，日常の臨床現場では必ずしもルーチンで利用できるものではない¹¹⁸．

SM の代わりに日常の臨床現場で測定可能な体重を因子として用いた結果，体重，ヘモグロビン濃度の低下，BUN/SCr の上昇が OE の独立した説明変数となることが明らかとなった（表 9）．また，体重，ヘモグロビン，BUN/SCr で構成される OE スコア（図 12）による OE の予測能力を解析したところ，良好な感度と特異度が得られた．本研究の結果から，スコアが 1 点以上の HF 患者では，腎機能評価のための Cys-C 測定を考慮する必要がある，スコアが 3 点の HF 患者では OE の可能性が高いため，正確な腎機能評価のために Cys-C 測定を実施する必要があることが示唆された．

今回の研究では，ヘモグロビン濃度の低下と BUN/SCr の上昇が，HF 患者における OE の独立した予測因子であった．そのメカニズムは，明らかになっていないが，筋肉の消耗，悪液質，腎機能障害が関与している可能性がある．Oura が 65 歳以上の患者 131,354 人を対象に行った地域密着型のコホート研究では，eGFRcre が 30 mL/min/1.73 m² 未満および 90 mL/min/1.73 m² 以上の患者では，eGFRcre が 60～89 mL/min/1.73 m² の患者に比べて，全死亡リスクおよび心血管死亡リスクが高く，eGFRcre と死亡リスクの間に U 字型の関係があることが確認されている¹¹⁹．しかし，低 BMI，低アルブミン濃度，または栄養失調の患者を除外した解析では，U 字型の関係は失われ，eGFRcre が 90 mL/min/1.73 m² 以上の患者が最も低い死亡リスクと関連していた¹¹⁹．このように，eGFRcre による eGFR の過大評価が，eGFRcre と死亡リスクの間の U 字型の関係の原因である可能性がある．

これまでの報告で SCr/Cys-C 比が筋肉量と相関しサルコペニアの指標となることが報告されている^{120, 121}．加えて，SCr/Cys-C 比が死亡リスクの上昇と関連することも示されている¹²¹．理論上，BUN はタンパク質摂取量と腎排泄量が一定であれば，体内のタンパク質が異化された状態，例えば，悪液質状態で増

加する^{102, 103, 122}。したがって、BUN/SCr 比は、タンパク質異化作用の亢進や筋肉の消耗を反映する可能性がある。実際、OE 群では非 OE 群に比べて総対的に体脂肪量が少なく（表 7）、OE と悪液質の関連性が示唆された。OE 群では非 OE 群に比べて eGFR_{cys} が有意に低かったことから、栄養不良や悪液質に加えて、腎機能低下によるエリスロポエチンの産生不足がヘモグロビン濃度の低値に関与している可能性がある^{123, 124}。

さらに、HF の重症度は筋肉の消耗の有無を決定づけるものであり¹²⁵、HF によるうっ血は、血液希釈の結果として低ヘモグロビン濃度に寄与する。OE 群と非 OE 群の NT-proBNP 値の差は統計的に有意ではなかったが、OE 群の患者は HF の重症度が高く、ヘモグロビン濃度の低下や筋肉量の減少を招いている可能性がある。

本研究では、GFR に依存しない Cys-C に影響する可能性のある因子を有する症例は解析対象から除外したが、Cys-C に影響を与える未知の因子が関与している可能性を考慮する必要がある。さらに、SCr が正常であるにもかかわらず、Cys-C が高いという新規の臨床現象である Shrunken pore syndrome

(SPS) が近年報告されている^{126, 127}。SPS は、糸球体孔のサイズが縮小する病態を有するため、分子量の小さい SCr (113 Da) は通過できるものの分子量の大きい Cys-C (13.3 kDa) は濾過されず、結果として Cys-C が高値となる

^{126, 127}。通常は妊婦などに見られる病態であるが¹²⁸、今回の結果の一部に SPS が関与していた可能性は否定できない。したがって、今後は、イヌリンクリアランスなどの直接法による GFR 測定値を参照基準とした解析を追加する必要がある。

今回の研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は、単一施設の少数の HF 患者を対象としたレトロスペクティブな観察研究であるため、研究参加者に選択バイアスがあった可能性がある。第二に、これまでの研究では、骨格筋量の比率に人種や地域に依存したばらつきがあることが繰り返し指摘されている¹²⁹。さらに、HF 患者では、一般人口よりも筋肉の衰えの有病率が高いことが知られている。重要なことは、HF によるうっ血があると、血液希釈の結果、ヘモグロビン濃度が低下し、心腎症候群による腎機能障害が誇張されることである。したがって、OE スコアは、他の人種の HF 患者や一般集団には必ず

しも適用できない可能性がある。第三に、貧血やサルコペニアの合併の頻度の高い血液疾患や癌を有する HF 患者は、本研究では除外されていない。最後に、本研究では、心不全の病因が異なるグループ間での eGFR_{cre} による eGFR 過大評価の割合および臨床的決定要因の違いを検出するには、統計的検出力が不十分である可能性がある。

結論として、eGFR_{cys} を参照基準とした場合、HF 患者の 14.3% で eGFR_{cre} が過大評価された。eGFR_{cre} を用いた GFR の OE は、体重、ヘモグロビン濃度、BUN/SCr で構成されるスコアリングシステムである OE スコアで、合理的に予測される可能性が示された。

第3章 心血管疾患および腎疾患とその危険因子を有する患者における OE スコアの有用性の検討

第1節 序 論

腎機能を正確に評価することは、心血管疾患や腎疾患、およびこれらの疾患の危険因子である高血圧、脂質異常症、DMなどを有する患者において、CKDの診断や病期分類、使用薬剤の選択、投与量の決定、予後の予測に不可欠である^{1, 9, 11-15}。薬剤の投与量を腎機能に合わせて最適に調整しないと、CKDの発症および進行など予後を悪化させる可能性がある¹³⁰。そのため、患者背景や疾患、既往歴に多様性がある日常の臨床現場においても、腎機能を正確に評価することは非常に重要である。

しかし、一般的に腎機能の指標として用いられる eGFR_{cre} は、高齢者やサルコペニア症例では、筋肉量が減少し血漿中への SCr の放出量が減少するため、eGFR_{cys} よりも高い値を示すことが多く OE の原因となる³⁷⁻⁴²。したがって、Cys-C を用いて eGFR を測定する必要がある患者を特定するツールは、日常の臨床現場で有用であると考えられる。

BMI が 30 kg/m² 以上の参加者やさまざまな人種の参加者が多く含まれた研究で、SCr の使用による GFR の OE を予測するスコアが検討された¹³¹。しかし、このスコアは患者背景の違いなどのため高齢で小柄な日本人にそのまま当てはめることはできないと考えられる^{67, 68, 131}。そのため著者は、第2章において HF 患者の中から eGFR_{cre} による OE が必要な症例をスクリーニングするための、体重、ヘモグロビン濃度、BUN/SCr からなる独自の OE スコアを開発した⁶⁸。HF 患者において、OE スコアは良好な感度（97.1%）と特異度（98.1%）で OE を予測することが示された⁶⁸。しかし、OE スコアが HF 患者以外の症例にも適応できるのかは不明であった。そのため、本章では、OE スコアが HF 患者だけでなく、心血管疾患や腎疾患のある患者やそれらの危険因子を持つ患者にも適用できるかどうかを検討した。

第2節 対象および方法

1. 研究対象

本研究は、単施設レトロスペクティブ観察研究である。2013年4月から2015年12月31日までに、心血管疾患および腎疾患の診断と管理のために札幌医科大学附属病院に入院した患者を登録した（図13）。炎症の存在、甲状腺機能障害、ステロイド療法は、GFRに依存しない形でCys-Cに影響することが示されているため^{97, 98, 115, 116}、CRPが1 mg/dL以上の患者、甲状腺機能低下症/亢進症の患者、副腎皮質ステロイドを投与されている患者は除外した。また、20歳未満の患者、eGFRcreが15 mL/min/1.73 m²未満の患者、AKIの患者、データ欠損症例も除外した。KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）の定義に則り、以下のいずれかを満たす症例をAKIとした¹³²。

(1) 48時間以内のSCrの0.3 mg/dL以上の増加、(2) 過去7日以内に発生したことがわかっている、または推定されるベースラインから1.5倍以上のSCrの増加、(3) 6時間の尿量が0.5 mL/kg/h未満。

2. 検査データおよび心臓超音波検査

患者の情報、および入院初日のeGFRcreおよびGFRcysを算出するためのSCrおよびCys-Cのデータを含む採血データは、患者の診療記録から取得した。第1, 2章と同様、eGFRcreおよびeGFRcysは、日本人向けに開発された式^{21, 22}（Eqs. 2, 3）を用いて算出した。CKDは、eGFRcreが60 mL/min/1.73 m²未満と定義した¹。

3. OEの定義

eGFRcreとeGFRcysの不一致は、第2章と同様Eq. 4で算出した（図14）。eGFRcreによるOEは、第2章と同様、eGFRcreがeGFRcysより20%以上高値の場合と定義した³⁹。これに基づき、患者をOE群と非OE群に分類した。

4. OEスコアの定義とOEスコア合計による分類

第2章で示したように、OEスコアは、体重、ヘモグロビン濃度、BUN/SCrのスコアを合計したもので、体重が男性63.0 kg未満または女性42.0 kg未満の場合を1点、ヘモグロビン濃度が男性12.4 g/dL未満または女性11.0 g/dL未

満の場合を 1 点，BUN/SCr が 26.5 超の場合は 1 点とした（図 12）⁶⁸．

5. 統計解析

データは，平均値±SD または中央値（四分位範囲[IQR]：25～75 パーセントイル）で示し，頻度と割合で表した．連続変数の 2 群間比較にはウェルチ検定を用いた．2 群間のカテゴリー変数の違いは， X^2 検定を使用した．Kruskal-Wallis 検定を用いて OE スコアごとの群における OE の程度を比較し，各群間の比較には Steel-Dwass 検定を用いた．関心のあるサブグループ，年齢（75 歳未満および 75 歳以上），CKD，DM，高血圧などの合併症の有無において，OE のスコアの診断能力を評価するために，感度，特異度，PPV，NPV，Accuracy を算出した． $p < 0.05$ を統計的に有意とした．本研究の統計解析には，JMP® Pro 15 (SAS Institute Inc.) と，R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR version 1.41（自治医科大学附属さいたま医療センター）を使用した．

6. 倫理的配慮

本研究は，札幌医科大学附属病院の臨床研究倫理委員会の承認を得て（番号 24-184），ヘルシンキ宣言の原則を厳守して実施された．

第3節 結 果

登録された 2,277 例の患者のうち、852 例が除外基準に基づいて除外され、図 14 に示すように、1,425 例の患者のデータが最終的な解析に使用された。

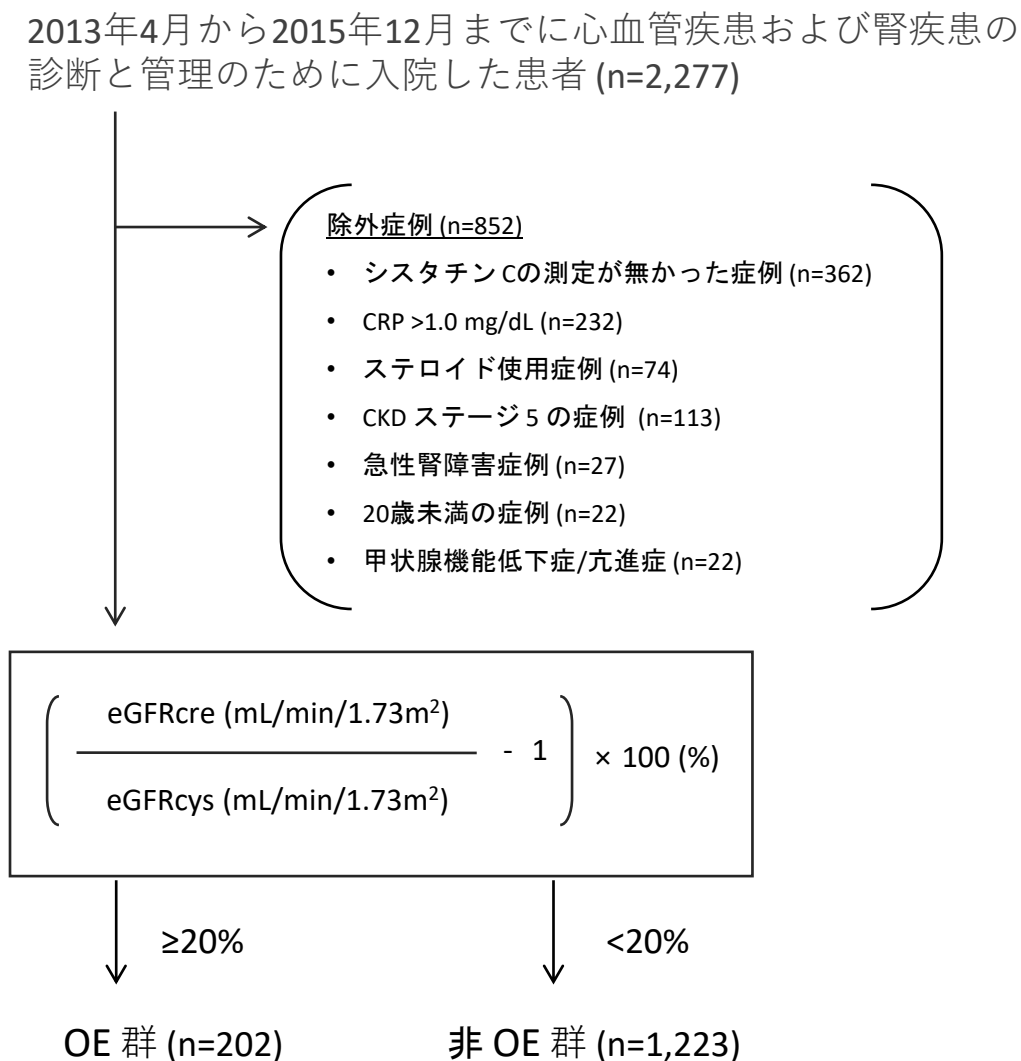


図 14 心血管疾患や腎疾患のある患者および、それらの危険因子を持つ患者の組み入れのフローチャート

CRP, C 反応性蛋白 ; CKD, 慢性腎臓病 ; GFR, 糸球体濾過量 ; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 ; eGFRcys, シスタチン C ベースの推定糸球体濾過量

1. ベースライン臨床特性

表 11 に示すように、患者の平均年齢は 64.8 ± 14.9 歳、女性は 37.2% であった。平均体重は 63.8 ± 15.0 kg、BMI は 24.2 ± 4.5 kg/m² であった。高血圧症、脂質異常症、DM、HF、虚血性心疾患（IHD）、心臓弁膜症（VHD）は、それぞれ 41.5%（592 例）、31.8%（453 例）、26.2%（374 例）、19.4%（277 例）、40.1%（571 例）、4.3%（61 例）であった。eGFR_{cre} と eGFR_{cys} の平均値は、それぞれ 67.2 ± 24.2 mL/min/1.73 m² と 71.8 ± 27.1 mL/min/1.73 m² で、eGFR_{cre} と eGFR_{cys} を用いて CKD と診断された患者はそれぞれ 37.5%（534 例）と 34.6%（493 例）だった。

2. OE 群と非 OE 群との比較

図 15 に示したように、eGFR_{cys} と eGFR_{cre} には、有意な相関関係がみられたもののある程度のばらつきがあり（ $r = 0.79$, $p < 0.001$ ）、図 14 および表 11 に示すように、OE 患者の割合は 14.2%（202/1,425 例）であった。OE 患者の年齢は、非 OE 患者に比べて有意に高く（ 69.3 ± 14.6 歳 vs. 63.7 ± 14.8 歳, $p < 0.001$ ）、女性の比率が高かった（47.5% vs. 35.5%, $p = 0.001$ ）。OE 群では、DM（34.7% vs. 24.9% $p = 0.004$ ）、HF（29.7% vs. 17.7%, $p < 0.001$ ）、VHD（8.4% vs. 3.6%, $p = 0.004$ ）の患者の割合が非 OE 群に比べて有意に高かった。アルブミンは OE 群が非 OE 群よりも低く（ 3.8 ± 0.6 vs. 4.1 ± 0.4 g/dL, $p < 0.001$ ）、eGFR_{cre} は OE 群が非 OE 群よりも高く（ 73.5 ± 33.0 vs. 66.1 ± 22.2 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$ ）、eGFR_{cys} は非 OE 群よりも低かった（ 53.0 ± 23.0 vs. 74.9 ± 26.5 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$ ）。

表 11 心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する患者の背景

	全例 (n=1,425)	OE 群 (n=202)	非 OE 群 (n=1,223)	p 値
年齢, 歳	64.8 ± 14.9	69.3 ± 14.6	63.7 ± 14.8	<0.001
≥65, n (%)	797 (55.9%)	137 (67.8%)	660 (54.0%)	<0.001
≥75, n (%)	358 (25.1%)	77 (38.1%)	281 (23.0%)	<0.001
女性, n (%)	530 (37.2%)	96 (47.5%)	434 (35.5%)	0.001
身長, cm	161.9 ± 9.5	157.9 ± 9.5	162.5 ± 9.3	<0.001
体重, kg	63.8 ± 15.0	58.9 ± 15.9	64.7 ± 14.6	<0.001
BMI, kg/m ²	24.2 ± 4.5	23.4 ± 5.5	24.3 ± 4.3	0.005
合併症, n (%)				
高血圧	592 (41.5%)	77 (38.1%)	515 (42.1%)	0.317
脂質異常症	453 (31.8%)	52 (25.7%)	401 (32.8%)	0.050
糖尿病	374 (26.2%)	70 (34.7%)	304 (24.9%)	0.004
心不全	277 (19.4%)	60 (29.7%)	217 (17.7%)	<0.001
IHD	571 (40.1%)	72 (35.6%)	499 (40.8%)	0.188
VHD	61 (4.3%)	17 (8.4%)	44 (3.6%)	0.004
検査値				
アルブミン, g/dL	4.1 ± 0.5	3.8 ± 0.6	4.1 ± 0.4	<0.001
ヘモグロビン, g/dL	13.5 ± 1.9	12.6 ± 2.2	13.6 ± 1.8	<0.001
HbA1c, %	6.3 ± 2.1	6.4 ± 1.6	6.3 ± 2.1	0.493
クレアチニン, mg/dL	0.92 ± 0.40	0.87 ± 0.48	0.93 ± 0.38	0.028
シスタチン C, mg/L	1.1 ± 0.5	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.4	<0.001
BUN, mg/dL	18.4 ± 8.6	20.8 ± 12.4	18.0 ± 7.8	<0.001
BUN/SCr	20.8 ± 7.4	25.7 ± 12.2	20.0 ± 5.9	<0.001
eGFRcre, mL/min/1.73 m ²	67.2 ± 24.2	73.5 ± 33.0	66.1 ± 22.2	<0.001
eGFRcre, <60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	534 (37.5%)	68 (33.7%)	466 (38.1%)	0.240
eGFRcys, mL/min/1.73 m ²	71.8 ± 27.1	53.0 ± 23.0	74.9 ± 26.5	<0.001
eGFRcys, <60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	493 (34.6%)	127 (62.9%)	366 (29.9%)	<0.001

データは平均値±標準偏差または例数 (%) で示した。 p < 0.05 を統計的に有意とした。
 BMI, 体格指数 ; HbA1c, ヘモグロビン A1c ; HF, 心不全 ; IHD, 虚血性心疾患 ; VHD, 心臓弁膜症 ; BUN, 血中尿素窒素 ; BUN/SCr, 血中尿素窒素/血清クレアチニン比 ; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量 ; eGFRcys, シスタチン C ベースの推定糸球体濾過量

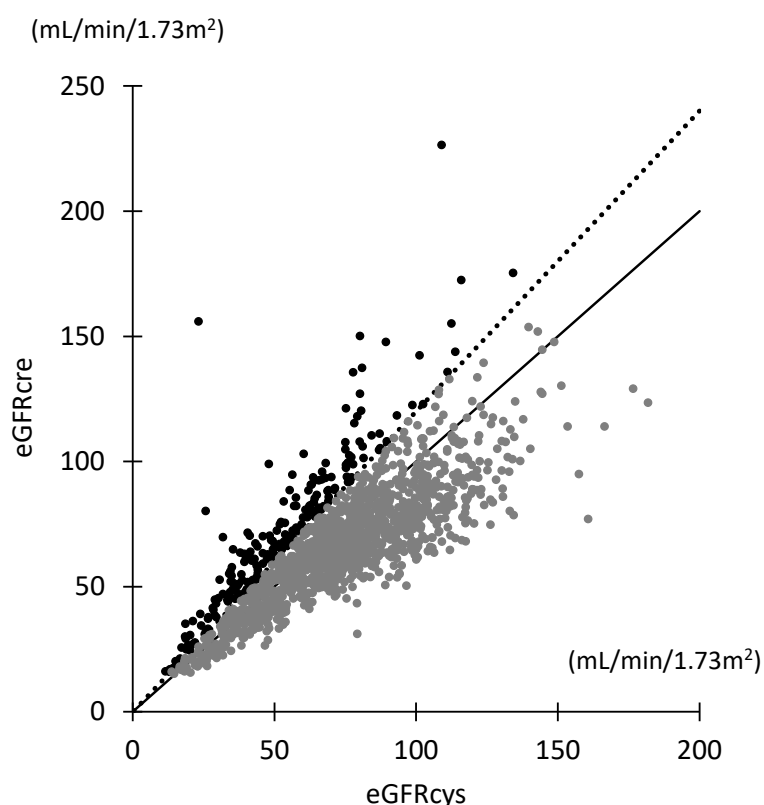


図 15 心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する患者の eGFRcre と eGFRcys の関係

黒い点は OE 群．灰色の点は非 OE 群．点線は eGFRcre が eGFRcys より 20% 高値のラインを示す．eGFRcre，クレアチニンベースの推定糸球体濾過量；eGFRcys，シスタチン C ベースの推定糸球体濾過量

3. 心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する患者における OE スコアの検証

スコアの合計値によって患者を 4 つのカテゴリーに分けた場合，OE の頻度は，スコアが 0，1，2，3 点の患者で，それぞれ 8% (59/754)，14%

(72/502)，38% (58/151)，72% (13/18) であった (図 16)．すべての患者を対象とした解析 (表 13) では，スコアが 1 点以上の場合，OE の予測精度は 58.8%，感度は 70.8%，特異度は 56.8% であったのに対し，スコアが 3 点の場合，予測精度は 86.4%，感度は 6.4%，特異度は 99.6% であり，本研究の

対象者において、OE スコアは感度 70.8%，特異度 99.6%で OE を予測した．

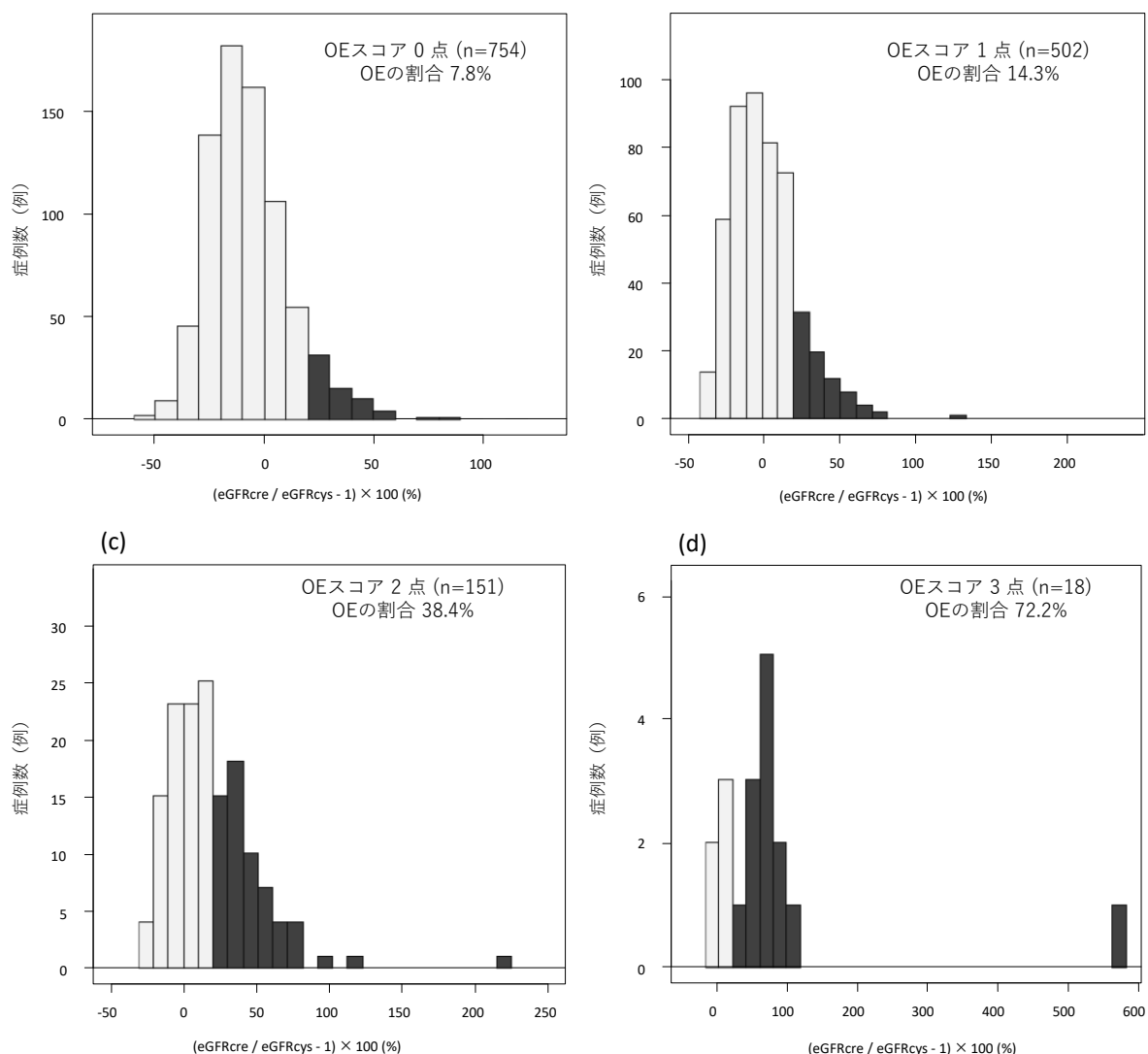


図 16 心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する患者における eGFR_{cre} による GFR 過大評価（OE）の頻度

OE スコアの診断能力は，75 歳未満の患者（感度 60.0%，特異度 99.8%）に対し，75 歳以上の患者で高くなった（感度 88.3%，特異度 98.9%）．特異度は対象となるサブグループ間でほぼ同じであったが，感度は HF，IHD，CKD のサブグループで高く，DM 患者では最も低かった（表 12）．また，図 17 に示すように， eGFR_{cys} と eGFR_{cre} の差は，OE スコアが大きくなるほど大きくなった．

表 12 心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する患者における OE
スコアの OE 診断能力

	感度	特異度	PPV	NPV	Accuracy	LR+	LR-	TP	TN	FP	FN
全例 (n=1,425)											
1点以上	0.708	0.568	0.213	0.922	0.588	1.640	0.514	143	695	528	59
2点以上	0.351	0.920	0.420	0.896	0.839	4.386	0.705	71	1125	98	131
3点	0.064	0.996	0.722	0.866	0.864	15.742	0.939	13	1218	5	189
<75歳 (n=1,067)											
1点以上	0.600	0.623	0.174	0.922	0.620	1.592	0.642	75	587	355	50
2点以上	0.288	0.954	0.456	0.910	0.876	6.309	0.746	36	899	43	89
3点	0.040	0.998	0.714	0.887	0.886	18.840	0.962	5	940	2	120
≥75歳 (n=358)											
1点以上	0.883	0.384	0.282	0.923	0.492	1.434	0.304	68	108	173	9
2点以上	0.455	0.804	0.389	0.843	0.729	2.322	0.678	35	226	55	42
3点	0.104	0.989	0.727	0.801	0.799	9.732	0.906	8	278	3	69
高血圧 (n=592)											
1点以上	0.714	0.557	0.194	0.929	0.578	1.613	0.513	55	287	228	22
2点以上	0.338	0.917	0.377	0.902	0.841	4.044	0.723	26	472	43	51
3点	0.052	0.996	0.667	0.875	0.873	13.377	0.952	4	513	2	73
脂質異常症 (n=453)											
1点以上	0.615	0.613	0.171	0.925	0.614	1.592	0.627	32	246	155	20
2点以上	0.231	0.938	0.324	0.904	0.857	3.702	0.820	12	376	25	40
3点	0.019	0.998	0.500	0.887	0.885	7.712	0.983	1	400	1	51
糖尿病 (n=374)											
1点以上	0.586	0.530	0.223	0.847	0.540	1.245	0.782	41	161	143	29
2点以上	0.286	0.911	0.426	0.847	0.794	3.217	0.784	20	277	27	50
3点	0.029	0.993	0.500	0.816	0.813	4.343	0.978	2	302	2	68
心不全 (n=277)											
1点以上	0.800	0.447	0.286	0.890	0.522	1.447	0.447	48	97	120	12
2点以上	0.483	0.857	0.483	0.857	0.775	3.383	0.603	29	186	31	31
3点	0.133	0.986	0.727	0.805	0.801	9.644	0.879	8	214	3	52
IHD (n=571)											
1点以上	0.792	0.529	0.195	0.946	0.562	1.681	0.394	57	264	235	15
2点以上	0.375	0.902	0.355	0.909	0.835	3.819	0.693	27	450	49	45
3点	0.028	0.996	0.500	0.877	0.874	6.931	0.976	2	497	2	70
CKD (n=534)											
1点以上	0.794	0.500	0.188	0.943	0.537	1.588	0.412	54	233	233	14
2点以上	0.471	0.869	0.344	0.918	0.818	3.595	0.609	32	405	61	36
3点	0.088	0.989	0.545	0.881	0.875	8.224	0.922	6	461	5	62

OE スコアの合計点数は，体重，ヘモグロビン，BUN/SCr の各因子から求めた．体重：男性で 63.0 kg 未満，女性で 42.0 kg 未満の場合を 1 点，ヘモグロビン：ヘモグロビン濃度が男性で 12.4 g/dL 未満，女性で 11.0 g/dL 未満の場合を 1 点，BUN/SCr：BUN/SCr が 26.5 超の場合を 1 点とした．BUN/SCr，血中尿素窒素/血清クレアチニン比；PPV，陽性適中率；NPV，陰性適中率；LR +，陽性尤度比；LR -，陰性尤度比；TP，真陽性；TN，真陰性；FP，偽陽性；FN，偽陰性；HF，心不全；IHD，虚血性心疾患；CKD，慢性腎臓病

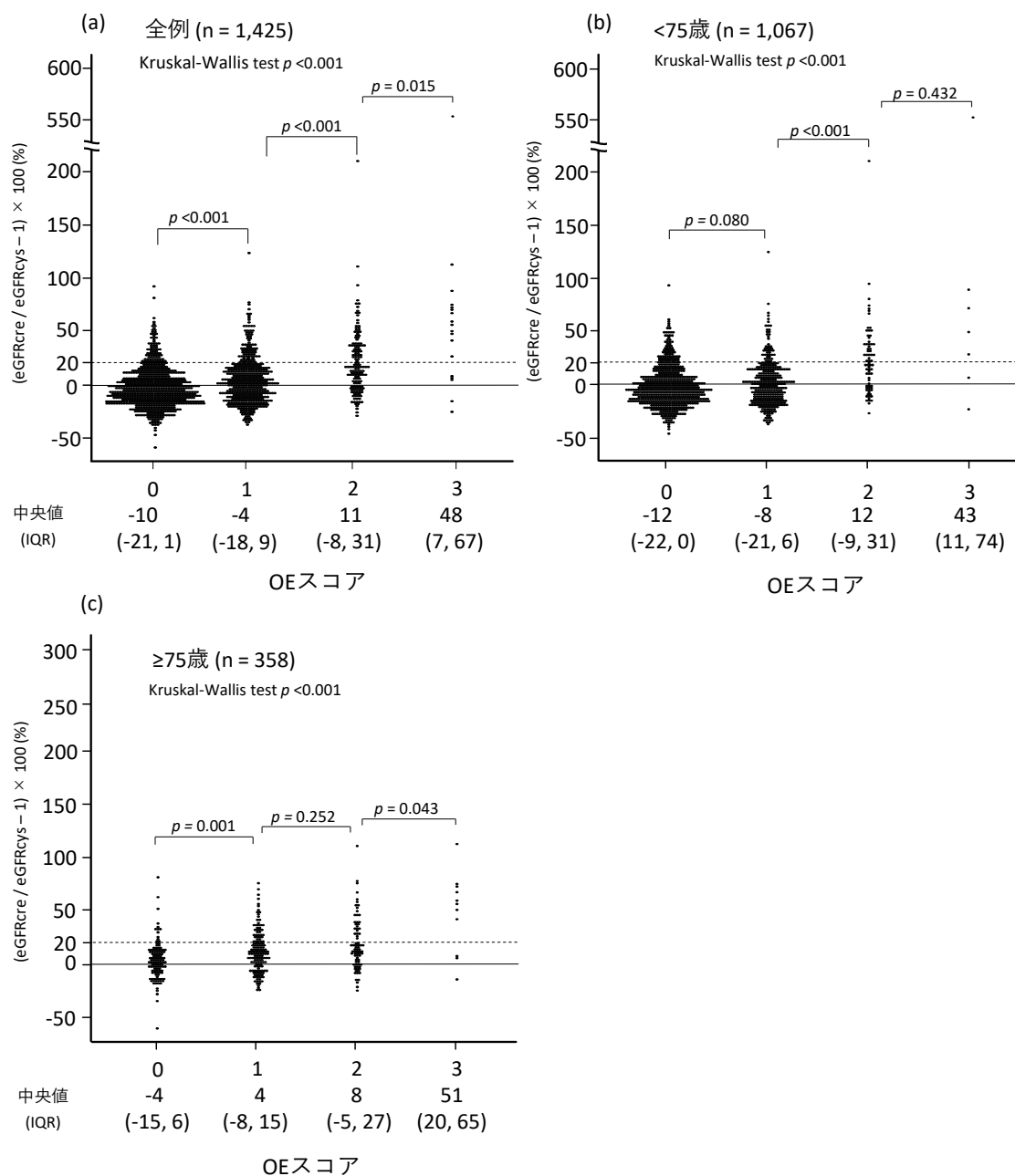


図 17 eGFRcre と eGFRcys の差と OE スコアの関係

(a) 患者全体, (b) 75 歳未満, (c) 75 歳以上. OE スコアの合計点数は, 体重, ヘモグロビン, BUN/SCr の各因子から求めた. 体重: 男性で 63.0 kg 未満, 女性で 42.0 kg 未満の場合を 1 点, ヘモグロビン: ヘモグロビン濃度が男性で 12.4 g/dL 未満, 女性で 11.0 g/dL 未満の場合を 1 点, BUN/SCr: BUN/SCr が 26.5 超の場合を 1 点とした. eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量; eGFRcys, シスタチン C ベースの推定糸球体濾過量; BUN/SCr, 血中尿素窒素/クレアチニン比

4. OE スコア 0 点の患者における OE 患者の特徴

OE スコア 0 点の患者のうち、OE のある症例では、OE のない症例に比べて女性の割合が高く (50.8% vs. 35.3%, $p = 0.023$), BMI が高かったが (27.5 ± 6.0 vs. 25.5 ± 4.2 kg/m², $p = 0.001$), OE のある症例とない症例の間に年齢の差は見られなかった (表 13). DM の割合は、OE のない患者に比べて OE のある症例で 2 倍以上高かったが (49.2% vs. 23.2%, $p < 0.001$), 高血圧や脂質異常症の患者の割合は OE のある症例とない症例で同程度であった (表 13). OE 症例のアルブミン値 (4.0 ± 0.4 vs. 4.2 ± 0.4 g/dL, $p < 0.001$) および eGFR_{cys} (59.5 ± 21.5 vs. 78.4 ± 24.1 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$) は OE のない症例と比較し有意に低く, HbA1c ($7.1 \pm 1.8\%$ vs. $6.3 \pm 2.5\%$, $p = 0.028$) および eGFR_{cre} (79.4 ± 29.0 vs. 68.0 ± 20.3 mL/min/1.73 m², $p < 0.001$) は OE のある症例で有意に高かった (表 13).

表 13 OE スコア 0 点の患者のベースライン特性

	OE 群 (n=59)	非OE 群 (n=695)	p 値
年齢, 歳	62.1 ± 16.3	60.1 ± 14.5	0.315
≥75, n (%)	9 (15.3%)	108 (15.5%)	1.000
女性, n (%)	30 (50.8%)	245 (35.3%)	0.023
身長, cm	160.2 ± 9.3	164.5 ± 9.3	0.001
体重, kg	70.8 ± 17.2	69.5 ± 15.1	0.540
BMI, kg/m ²	27.5 ± 6.0	25.5 ± 4.2	0.001
合併症, n (%)			
高血圧	22 (37.3%)	287 (41.3%)	0.584
脂質異常症	20 (33.9%)	246 (35.4%)	0.888
糖尿病	29 (49.2%)	161 (23.2%)	<0.001
心不全	12 (20.3%)	97 (14.0%)	0.179
IHD	15 (25.4%)	264 (38.0%)	0.067
VHD	2 (3.4%)	21 (3.0%)	0.699
検査値			
アルブミン, g/dL	4.0 ± 0.4	4.2 ± 0.4	<0.001
ヘモグロビン, g/dL	14.2 ± 1.7	14.3 ± 1.4	0.803
HbA1c, %	7.1 ± 1.8	6.3 ± 2.5	0.028
クレアチニン, mg/dL	0.8 ± 0.2	0.9 ± 0.3	<0.001
シスタチン C, mg/L	1.3 ± 0.4	1.0 ± 0.3	<0.001
BUN, mg/dL	15.1 ± 5.2	16.2 ± 5.9	0.172
BUN/SCr	20.4 ± 3.9	18.5 ± 4.1	0.001
eGFRcre, mL/min/1.73 m ²	79.4 ± 29.0	68.0 ± 20.3	<0.001
eGFRcre, <60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	14 (23.7%)	233 (33.5%)	0.148
eGFRcys, mL/min/1.73 m ²	59.5 ± 21.5	78.4 ± 24.1	<0.001
eGFRcys, <60 mL/min/1.73 m ² , n (%)	32 (54.2%)	161 (23.2%)	<0.001

データは平均値±標準偏差または数 (%) で示した。 p <0.05 を統計的に有意とした。
 BMI, 体格指数; HbA1c, ヘモグロビン A1c; HF, 心不全; IHD, 虚血性心疾患; VHD, 心臓弁膜症; BUN, 血中尿素窒素; BUN/SCr, 血中尿素窒素/血清クレアチニン比; eGFRcre, クレアチニンベースの推定糸球体濾過量; eGFRcys, シスタチン C ベースの推定糸球体濾過量

第4節 考 察

本研究で得られた主な知見は以下の通りである．(1) 心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する患者に対し，OE スコアは OE を妥当な感度 (70.8%) と良好な特異度 (99.6%) で予測した (表 12)，(2) 75 歳以上の患者の解析で OE 予測に対するスコアの感度が高まった (表 12)，(3) eGFRcre と eGFRcys の不一致の程度は OE スコアが大きくなるほど大きくなった (図 17)，(4) DM 患者では OE 予測に対するスコアの感度が低かった (表 12)．これらの結果から，心血管疾患，腎疾患および関連する危険因子を有する患者においても，スコアが 3 点の症例では，eGFR を正確に評価するためには Cys-C の測定が必要であり，スコアが 1 または 2 点の症例では使用する薬剤のリスクなどを考慮し Cys-C の測定を検討すべきであることが示唆された．

Peralta らは，過去の大規模研究において，eGFRcre が 60 mL/min/1.73 m² 以上で eGFRcys 60 mL/min/1.73 m² 未満，すなわち eGFRcre による OE を検出するためのリスクスコアを開発した¹³¹．多変量ロジスティック回帰分析で選択された変数は，年齢，人種，BMI，eGFRcre，DM と高血圧の有無，心血管疾患の既往，喫煙習慣であった¹³¹．しかし，eGFRcre が 60 mL/min/1.73 m² 以上の被験者を対象とした解析結果は，CKD 患者 (37.5%) を含む本研究の被験者には外挿できなかった．さらに，eGFR の低下による予測能力は，BMI と人種によって異なっていたが，これは過去の研究で骨格筋量の人種/地域依存性の変化が示されていることから，妥当な結果である¹²⁹．これらの結果から，eGFRcre による OE 予測のリスクスコアは，人種と BMI に応じて個別に設定する必要があると考えられる^{68, 129, 131}．そのため，本研究の OE スコアを他の人種や体格の異なる症例に外挿する場合には，eGFRcre の過大評価を精度よく検出できない可能性を念頭に置く必要がある．

腎機能以外に Cys-C に影響を与える要因はいくつか示されている^{97, 98, 115, 116, 133}．第一に，Cys-C は，腎機能とは関係なく，炎症マーカーと正の相関があることが示されている^{97, 98}．第二に，以前の研究では，潜在性甲状腺機能低下症と潜在性甲状腺機能亢進症の両方の条件下で，Cys-C が上昇し，eGFRcys が低下することが明らかにされている¹¹⁵．第三に，eGFRcys と eGFRcre の不一致に対する副腎皮質ステロイドの投与量の影響を検討した津下

ら¹³³の研究結果では、副腎皮質ステロイドの投与量が増加すると eGFRcys/eGFRcre 比が低下することから、副腎皮質ステロイドは Cys-C を上昇させるが、筋肉量の減少により SCr を低下させる可能性がある。

今回の研究では、eGFRcys を GFR の参照基準とするために、これらの要因を持つ患者は解析から除外したが、Cys-C の他の調節因子の可能性も報告されている^{126, 127, 134-136}。CCr を調整した後の Cys-C には、高年齢、男性、高身長・高体重、現在の喫煙習慣が独立して関連することが示されている¹³⁴。さらに、喫煙が Cys-C に及ぼすプラスの影響は、禁煙後 3 ヶ月で Cys-C が低下したという最近の研究で確認されている¹³⁵。したがって、筆者の OE スコアが eGFRcre による OE を正確に予測するかどうかは、インスリンなどの外因性濾過マーカーを用いた GFR 測定で確認する必要がある。

OE スコアの限界として、DM 患者の OE を予測する感度が低いことが挙げられる。この結果は、スコアが 0 点であるにもかかわらず OE 群に分類された患者の臨床的特徴を調べた解析結果（表 13）によって説明される。スコアが 0 点の患者のうち、OE を持つ患者は、OE を持たない患者に比べて、BMI および Cys-C が高く、また DM の有病率も高かった。したがって、Cys-C は、BMI の上昇や潜在的な炎症によって上昇するが^{97, 98, 136, 137}、腎機能は低下しないため、eGFRcre と eGFRcys の間に不一致が生じた可能性が考えられる⁶⁹。重要なことは、栄養不良のマーカーであるヘモグロビン濃度の低下と BUN 値の上昇は、患者が進行期の糖尿病性腎症を発症していなければ、この段階の DM では一般的に見られないということである^{138, 139}。したがって、BMI による Cys-C の上昇、サルコペニア肥満の存在、栄養不良がないことが^{136, 138-140}、DM 患者における OE スコアの感度不足の主なメカニズムであると考えられる。

興味深いことに、近年、DM 患者の腎機能を評価するための推算式を用いた eGFR の有用性について問題視されている¹⁴⁰。Luis-Lima らによる横断的研究の結果¹⁴¹によると、eGFRcre または eGFRcys と、イオヘキソールの血漿クリアランスで測定した GFR との間の一致率は低く、測定 GFR が 60 mL/min 未満の患者ではその値が大きく、研究対象者の約 30%で CKD ステージの誤分類につながったと報告している。これらの結果から、DM 患者において治療域が狭く、毒性の高い薬剤の投与計画を立てる際には、外因性濾過マーカーを用いた GFR

測定を考慮する必要があると考えられる。

今回の研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は、限られた数の研究対象者によるレトロスペクティブな観察研究であるため、研究対象者に選択バイアスがあった可能性がある。第二に、本研究に登録された患者は、心血管疾患と腎疾患の診断と治療のために当院に入院した患者とその危険因子を有する患者であった。OE スコアの精度は、比較的状态が安定している外来患者でも確認する必要がある。

結論として、HF 患者の eGFR_{cre} を用いた GFR の OE を予測する OE スコアは、心血管疾患や腎疾患、およびそれらのリスクファクターを有する高齢者にも好ましく適用できる。一方、DM 患者では OE スコアの有用性が限られる可能性がある。

総括

本研究では、3 章にわたり SCr による腎機能の過大評価と Cys-C を用いた eGFR の測定が有用な患者を特定し、その患者を検出するための OE スコアを開発することで、以下の結論を得た。

- 1) 推算 CCr 130 mL/min/1.73 m² 以上が VCM の初期投与設計時と TDM 時の AUC の不一致に関連する因子であることが示唆された。推算 CCr 130 mL/min/1.73 m² 以上の患者で VCM の個別用量を調整するためには、早期の TDM が不可欠であることが示された。
- 2) 高齢、BUN/SCr 高値かつ推算 CCr 130 mL/min/1.73 m² 以上の患者では、腎機能を過大評価している可能性が示唆され、eGFR_{cre} と eGFR_{cys} の平均値に基づく予測 AUC による初期投与設計を行うことで、TDM 時の実測 AUC の上方乖離を防ぐことができることが示唆された。
- 3) HF 患者において、体重、ヘモグロビン濃度、BUN/SCr で構成される Cys-C の測定が有用な患者を特定するためのスコアリングシステムである OE スコアを開発し、eGFR_{cre} による腎機能過大評価を精度よく予測することが示唆された。
- 4) OE スコアが 3 点の症例では、eGFR を正確に評価するためには Cys-C の測定が必要であり、スコアが 1 または 2 点の症例では使用する薬剤のリスクなどを考慮し Cys-C の測定を検討すべきである。
- 5) OE スコアは、HF 患者だけでなく心血管疾患や腎疾患、およびそれらのリスクファクターを有する高齢者にも好ましく適応可能であることが示唆された。
- 6) DM 患者では OE スコアの有用性が限定的である可能性がある。

今後、本結論を臨床現場での Cys-C 測定を判断するツールとすることで適切な腎機能評価が可能となり、より安全かつ有効な薬物療法の提供が期待できる。

謝辞

本研究をまとめるにあたり、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました北海道科学大学薬学部 戸田貴大 教授に厚く御礼申し上げます。また、有益なるご助言を頂きました北海道科学大学薬学部 江川祥子 教授、山田武宏 教授に感謝いたします。

また、本研究の機会を与えて頂き、終始ご支援を賜りました札幌医科大学附属病院 薬剤部 福土将秀 薬剤部長、藤居 賢 副部長、中田浩雅 前副部長に深謝いたします。さらに、終始ご支援を賜りました札幌医科大学 医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 矢野俊之 准教授、神津英至 助教、大堀克彦 先生、札幌医科大学 医学部 感染制御・臨床検査医学講座 高橋 聡 教授、札幌医科大学 医学部 集中治療医学 数馬 聡 講師、北海道科学大学薬学部（前札幌医科大学 医学部 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座教授）三浦哲嗣 教授、日本医療大学病院（前札幌医科大学附属病院薬剤部）北川学 薬剤部長に心より御礼申し上げます。

最後に、研究の一部に協力頂いた札幌医科大学附属病院薬剤部、中野敬太、近藤 路、伊部裕太、相神智宏、柏木悠里、野々山雅俊、木明智子、札幌医科大学附属病院リハビリテーション部 片野峻敏、長岡凌平、井上拓也、高村悠平、福山医療センター薬剤部（前札幌医科大学附属病院薬剤部）高田 遼の諸氏に感謝いたします。

参考文献

1. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC. Nomenclature for Kidney Function and Disease: Executive Summary and Glossary From a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference, *Kidney Int. Rep.*, **5**, 965-972, 2020
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *Lancet*, **395**, 709-733, 2020
3. Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population, *Clin. Exp. Nephrol.*, **13**, 621-630, 2009
4. 花房 規男, 阿部 雅紀, 常喜 信彦, 星野 純一, 和田 篤志, 菊地 勘, 後藤 俊介, 小川 哲也, 神田 英一郎, 谷口 正智, 中井 滋, 長沼 俊秀, 長谷川 毅, 三浦 健一郎, 武本 佳昭 わが国の慢性透析療法の現況 (2021 年 12 月 31 日現在), 日本透析医学会誌, **55**, 665-723, 2022
5. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age, *Kidney Int.*, **69**, 375-382, 2006
6. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, Tonelli M, Larsen E, Ghali WA, Southern DA, McLaughlin K, Mortis G, Culleton BF. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly, *Kidney Int.*, **69**, 2155-2161, 2006
7. Winearls CG, Glassock RJ. Dissecting and refining the staging of chronic kidney disease, *Kidney Int.*, **75**, 1009-1014, 2009
8. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large

- managed care organization, *Arch. Intern. Med.*, **164**, 659-663, 2004
9. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis, *Lancet*, **375**, 2073-2081, 2010
 10. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease, *JAMA*, **308**, 2349-2360, 2012
 11. Nakayama M, Sato T, Sato H, Yamaguchi Y, Obara K, Kurihara I, Sato K, Hotta O, Seino J, Miyata M, Takeuchi K, Nakayama K, Matsushima M, Otaka T, Kinoshita Y, Taguma Y, Ito S. Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease: the Gonryo study, *Clin. Exp. Nephrol.*, **14**, 333-339, 2010
 12. Wakasugi M, Kazama JJ, Yamamoto S, Kawamura K, Narita I. Cause-specific excess mortality among dialysis patients: comparison with the general population in Japan, *Ther. Apher. Dial.*, **17**, 298-304, 2013
 13. Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure, *Dtsch. Arztebl. Int.*, **107**, 647-655, 2010
 14. Olyaei AJ, Steffl JL. A quantitative approach to drug dosing in chronic kidney disease, *Blood Purif.*, **31**, 138-145, 2011
 15. Velenosi TJ, Urquhart BL. Pharmacokinetic considerations in chronic kidney disease and patients requiring dialysis, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **10**, 1131-1143, 2014

16. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M, Hunsicker LG. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study, *Am. J. Kidney Dis.*, **16**, 224-235, 1990
17. Barbour GL, Crumb CK, Boyd CM, Reeves RD, Rastogi SP, Patterson RM. Comparison of inulin, iothalamate, and ^{99m}Tc-DTPA for measurement of glomerular filtration rate, *J. Nucl. Med.*, **17**, 317-320, 1976
18. DOOLAN PD, ALPEN EL, THEIL GB. A clinical appraisal of the plasma concentration and endogenous clearance of creatinine, *Am. J. Med.*, **32**, 65-79, 1962
19. TJAN HL, TOBIAS GJ, LEVIN R, HOPPER J Jr. Creatinine clearance in clinical medicine, *Calif. Med.*, **98**, 121-128, 1963
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41, 1976
21. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan, *Am. J. Kidney Dis.*, **53**, 982-992, 2009
22. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S, Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan, *Am. J. Kidney Dis.*, **61**, 197-203, 2013
23. O'Connell MB, Wong MO, Bannick-Mohrland SD, Dwinell AM. Accuracy of 2- and 8-hour urine collections for measuring creatinine clearance in the hospitalized elderly, *Pharmacotherapy*, **13**, 135-142, 1993
24. da Silva AB, Molina Mdel C, Rodrigues SL, Pimentel EB, Baldo MP, Mill JG. Correlation between the creatinine clearance in the urine collected during 24 hours

- and 12 hours, *J. Bras. Nefrol.*, **32**, 165-172, 2010
25. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate, *N. Engl. J. Med.*, **354**, 2473-2483, 2006
26. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease, *Ann. Intern. Med.*, **141**, 929-937, 2004
27. Milic R, Colombini A, Lombardi G, Lanteri P, Banfi G. Estimation of glomerular filtration rate by MDRD equation in athletes: role of body surface area, *Eur. J. Appl. Physiol.*, **112**, 201-206, 2012
28. Zuo Y, Wang C, Zhou J, Sachdeva A, Ruelos VC. Simultaneous determination of creatinine and uric acid in human urine by high-performance liquid chromatography, *Anal. Sci.*, **24**, 1589-1592, 2008
29. Banfi G, Del Fabbro M. Serum creatinine values in elite athletes competing in 8 different sports: comparison with sedentary people, *Clin. Chem.*, **52**, 330-331, 2006
30. Aldenbratt A, Lindberg C, Johannesson E, Hammarsten O, Svensson MK. Estimation of kidney function in patients with primary neuromuscular diseases: is serum cystatin C a better marker of kidney function than creatinine? *J. Nephrol.*, **35**, 493-503, 2022
31. Griggs RC, Forbes G, Moxley RT, Herr BE. The assessment of muscle mass in progressive neuromuscular disease, *Neurology.*, **33**, 158-165, 1983
32. Tetsuka S, Morita M, Ikeguchi K, Nakano I. Utility of cystatin C for renal function in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neurol. Scand.*, **128**, 386-390, 2013
33. Alves CRR, Zhang R, Johnstone AJ, Garner R, Nwe PH, Siranosian JJ, Swoboda KJ. Serum creatinine is a biomarker of progressive denervation in spinal muscular atrophy, *Neurology*, **94**, e921-e931, 2020

34. Suzuki K, Furuse H, Tsuda T, Masaki Y, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Miwa T, Matsui S, Kashii T, Taniguchi H, Hayashi R, Tobe K. Utility of creatinine/cystatin C ratio as a predictive marker for adverse effects of chemotherapy in lung cancer: A retrospective study, *J. Int. Med. Res.*, **43**, 573-582, 2015
35. Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease, *Am. J. Cardiol.*, **103**, 1616-1621, 2009
36. Li G, Prior JC, Leslie WD, Thabane L, Papaioannou A, Josse RG, Kaiser SM, Kovacs CS, Anastassiades T, Towheed T, Davison KS, Levine M, Goltzman D, Adachi JD; CaMos Research Group. Frailty and Risk of Fractures in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, **42**, 507-513, 2019
37. Nakatani S, Maeda K, Akagi J, Ichigi M, Murakami M, Harada Y, Utsumi S, Fukunaga M, Narita Y, Kondo Y, Ishitsuka Y, Irie T, Kadowaki D, Hirata S. Coefficient of Determination between Estimated and Measured Renal Function in Japanese Patients with Sarcopenia May Be Improved by Adjusting for Muscle Mass and Sex: A Prospective Study, *Biol. Pharm. Bull.*, **42**, 1350-1357, 2019
38. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, Green D. Estimating renal function in old people: an in-depth review, *Int. Urol. Nephrol.*, **49**, 1979-1988, 2017
39. Yamaguchi Y, Itabashi M, Yumura W, Takei T. Geriatric assessment of estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study. *Clin. Exp. Nephrol.*, **24**, 216-224, 2020
40. Legrand H, Werner K, Christensson A, Pihlgård M, Elmståhl S. Prevalence and determinants of differences in cystatin C and creatinine-based estimated glomerular filtration rate in community-dwelling older adults: a cross-sectional study, *BMC Nephrol.*, **18**, 350, 2017

41. Husain SA, Willey JZ, Park Moon Y, Elkind MSV, Sacco RL, Wolf M, Cheung K, Wright CB, Mohan S. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the Northern Manhattan Study, *PLoS One*, **13**, e0206839, 2018
42. Abe K, Yano T, Katano S, Ohori K, Ishigo T, Moniwa N, Miura T. Utility of the sarcopenia index for assessment of muscle mass and nutritional status in patients with chronic heart failure: Comparison with anthropometric parameters, *Geriatr. Gerontol. Int.*, **20**, 388-389, 2020
43. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. Implications of augmented renal clearance in critically ill patients, *Nat. Rev. Nephrol.*, **7**, 539-543, 2011
44. Hefny F, Sambhi S, Morris C, Kung JY, Stuart A, Mahmoud SH. Drug Dosing in Critically Ill Adult Patients with Augmented Renal Clearance, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **47**, 607-620, 2022
45. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients, *Anaesth. Intensive Care*, **36**, 674-680, 2008
46. Sime FB, Udy AA, Roberts JA. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **24**, 1-6, 2015
47. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, Daali Y, Pugin J, Karmime A, Fathi M, Lew D, Harbarth S. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **45**, 385-392, 2015
48. Morbitzer KA, Rhoney DH, Dehne KA, Jordan JD. Enhanced renal clearance and impact on vancomycin pharmacokinetic parameters in patients with hemorrhagic stroke, *J. Intensive Care*, **7**, 51, 2019
49. Lin Wu FL, Liu SS, Yang TY, Win MF, Lin SW, Huang CF, Wang KC, Shen LJ. A Larger Dose of Vancomycin Is Required in Adult Neurosurgical Intensive Care

- Unit Patients Due to Augmented Clearance, *Ther. Drug Monit.*, **37**, 609-618, 2015
50. Nei AM, Kashani KB, Dierkhising R, Barreto EF. Predictors of augmented renal clearance in a heterogeneous ICU population as defined by creatinine and cystatin C, *Nephron*, **144**, 313-320, 2020
 51. Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, **24**, 295-300, 2015
 52. 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
 53. Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function, *Clin. Chem.*, **58**, 680-689, 2012
 54. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, Boots RJ, Lipman J. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*, *Crit. Care Med.*, **42**, 520-527, 2014
 55. Ishigo T, Fujii S, Ibe Y, Aigami T, Nakano K, Fukudo M, Yoshida H, Tanaka H, Ebihara F, Maruyama T, Hamada Y, Suzuki A, Fujihara H, Yamaguchi F, Samura M, Nagumo F, Komatsu T, Tomizawa A, Takuma A, Chiba H, Nishi Y, Enoki Y, Taguchi K, Matsumoto K. Flowchart for predicting achieving the target area under the concentration-time curve of vancomycin in critically ill Japanese patients: A multicenter retrospective study, *J. Infect. Chemother.*, S1341-321X(23)00273-8, 2023, Online ahead of print. (doi: 10.1016/j.jiac.2023.11.001)
 56. Oda K, Hashiguchi Y, Kimura T, Tsuji Y, Shoji K, Takahashi Y, Matsumoto K, Kawamura H, Saito H, Takesue Y. Performance of Area under the Concentration-Time Curve Estimations of Vancomycin with Limited Sampling by a Newly

- Developed Web Application, *Pharm. Res.*, **38**, 637-646, 2021
57. Lodise TP, Drusano GL, Zasowski E, Dihmess A, Lazariu V, Cosler L, McNutt LA. Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough? *Clin. Infect. Dis.*, **59**, 666-675, 2014
 58. Martirosov DM, Bidell MR, Pai MP, Scheetz MH, Rosenkranz SL, Lodise TP. Relationship between vancomycin exposure and outcomes among patients with MRSA bloodstream infections with vancomycin Etest® MIC values of 1.5mg/L: A pilot study, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **88**, 259-263, 2017
 59. Casapao AM, Lodise TP, Davis SL, Claeys KC, Kullar R, Levine DP, Rybak MJ. Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **59**, 2978-2985, 2015
 60. Lodise TP, Rosenkranz SL, Finnemeyer M, Evans S, Sims M, Zervos MJ, Creech CB, Patel PC, Keefer M, Riska P, Silveira FP, Scheetz M, Wunderink RG, Rodriguez M, Schrank J, Bleasdale SC, Schultz S, Barron M, Stapleton A, Wray D, Chambers H, Fowler VG, Holland TL. The Emperor's New Clothes: PRospective Observational Evaluation of the Association Between Initial Vancomycin Exposure and Failure Rates Among ADult HospitalizEd Patients With Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections (PROVIDE), *Clin. Infect. Dis.*, **70**, 1536-1545, 2020
 61. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, Pogue JM, Rybak MJ. A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **61**, e01293-17, 2017
 62. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the

- studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF), *Eur. Heart J.*, **34**, 512-519, 2013
63. Hajahmadi M, Shemshadi S, Khalilipour E, Amin A, Taghavi S, Maleki M, Malek H, Naderi N. Muscle wasting in young patients with dilated cardiomyopathy, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, **8**, 542-548, 2017
 64. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, Newman AB, Siscovick D, Shlipak MG; Cardiovascular Health Study. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults, *Ann. Intern. Med.*, **142**, 497-505, 2005
 65. Shardlow A, McIntyre NJ, Fraser SDS, Roderick P, Raftery J, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. The clinical utility and cost impact of cystatin C measurement in the diagnosis and management of chronic kidney disease: A primary care cohort study. *PLoS Med.*, **14**, e1002400, 2017
 66. Ishigo T, Ibe Y, Fujii S, Kazuma S, Aigami T, Kashiwagi Y, Takada R, Takahashi S, Fukudo M, Toda T. Effect of renal clearance on vancomycin area under the concentration-time curve deviations in critically ill patients, *J. Infect. Chemother.*, **29**, 769-777, 2023
 67. Ishigo T, Katano S, Yano T, Kouzu H, Ohori K, Nakata H, Nonoyama M, Inoue T, Takamura Y, Nagaoka R, Kondo F, Nakano K, Takada R, Kitagawa M, Kimyo T, Miura T. Overestimation of glomerular filtration rate by creatinine-based equation in heart failure patients is predicted by a novel scoring system, *Geriatr. Gerontol. Int.*, **20**, 752-758, 2020
 68. Ishigo T, Yano T, Katano S, Takada R, Aigami T, Nakano K, Kondo F, Kouzu H, Ohori K, Nakata H, Nonoyama M, Kitagawa M, Kimyo T, Fukudo M, Miura T. Utility of a Score for Predicting Glomerular Filtration Rate Overestimation in Patients with Cardiovascular and Renal Diseases and Their Risk Factors, *Intern. Med.*, **61**, 167-175, 2022

69. Jarvis WR. Epidemiology, appropriateness, and cost of vancomycin use, *Clin. Infect. Dis.*, **26**, 1200-1203, 1998
70. Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study, *JAMA*, **269**, 598-602, 1993
71. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR. Clinical pharmacokinetics of vancomycin, *Clin. Pharmacokinet.*, **11**, 257-282, 1986
72. Shime N, Kosaka T, Fujita N. The importance of a judicious and early empiric choice of antimicrobial for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **29**, 1475-1479, 2010
73. Holmes NE, Turnidge JD, Munckhof WJ, Robinson JO, Korman TM, O'Sullivan MV, Anderson TL, Roberts SA, Warren SJ, Gao W, Howden BP, Johnson PD. Vancomycin AUC/MIC ratio and 30-day mortality in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **57**, 1654-1663, 2013
74. Zasowski EJ, Murray KP, Trinh TD, Finch NA, Pogue JM, Mynatt RP, Rybak MJ. Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **62**, e01684-17, 2017
75. Suzuki A, Hamada Y, Ikeda H, Tanaka H, Yanagihara M, Namiki M, Watanabe T, Sasaki T. Comparison of trough concentration and area under the curve of vancomycin associated with the incidence of nephrotoxicity and predictors of a high trough level, *J. Infect. Chemother.*, **27**, 455-460, 2021
76. Song KH, Kim HB, Kim HS, Lee MJ, Jung Y, Kim G, Hwang JH, Kim NH, Kim M, Kim CJ, Choe PG, Chung JY, Park WB, Kim ES, Park KU, Kim NJ, Kim EC, Oh MD. Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus bacteraemia, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **46**, 689-695, 2015
77. Johnston MM, Huang V, Hall ST, Buckley MS, Bikin D, Barletta JF. Optimizing outcomes using vancomycin therapeutic drug monitoring in patients with MRSA bacteremia: trough concentrations or area under the curve? *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **101**, 115442, 2021
78. Mahmoud SH, Shen C. Augmented renal clearance in critical illness: An important consideration in drug dosing, *Pharmaceutics*, **9**, 36, 2017
79. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Starr T, Paul SK, Lipman J; BLING-II Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **49**, 624-630, 2017
80. Zhao S, He N, Zhang Y, Wang C, Zhai S, Zhang C. Population pharmacokinetic modeling and dose optimization of vancomycin in Chinese patients with augmented renal clearance, *Antibiotics (Basel)*, **10**, 1238, 2021
81. Chu Y, Luo Y, Ji S, Jiang M, Zhou B. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese patients with augmented renal clearance, *J. Infect. Public Health*, **13**, 68-74, 2020
82. Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, Hori R. Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients, *Ther. Drug Monit.*, **20**, 139-148, 1998
83. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point, *Biom. J.*, **47**, 458-472, 2005
84. Gijzen M, Wilmer A, Meyfroidt G, Wauters J, Spriet I. Can augmented renal

- clearance be detected using estimators of glomerular filtration rate? *Crit. Care*, **24**, 359, 2020
85. Baptista JP, Neves M, Rodrigues L, Teixeira L, Pinho J, Pimentel J. Accuracy of the estimation of glomerular filtration rate within a population of critically ill patients, *J. Nephrol.*, **27**, 403-410, 2014
 86. Yu YX, Lu J, Lu HD, Li L, Li JJ, Shi L, Duan LF, Zhuang ZW, Xue SD, Shen Y, Tang L. Predictive performance of reported vancomycin population pharmacokinetic model in patients with different renal function status, especially those with augmented renal clearance, *Eur. J. Hosp. Pharm.*, **29**, e6-e14, 2022
 87. Fewel N. Accuracy of vancomycin AUC values estimated with trough-only data in a veteran population, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **80**, 390-394, 2023
 88. Fewel N. Vancomycin area under the curves estimated with pharmacokinetic equations using trough-only data, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **46**, 1426-1432, 2021
 89. Arensman Hannan KN, Rivera CG, Fewel N. Vancomycin AUC values estimated with trough-only data: Accuracy in an adult academic medical center population, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **80**, 452-456, 2023
 90. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, Kusek JW, Manzi J, Van Lente F, Zhang YL, Coresh J, Levey AS; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C, *N. Engl. J. Med.*, **367**, 20-29, 2012
 91. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, Crews DC, Doria A, Estrella MM, Froissart M, Grams ME, Greene T, Grubb A, Gudnason V, Gutiérrez OM, Kalil R, Karger AB, Mauer M, Navis G, Nelson RG, Poggio ED, Rodby R, Rossing P, Rule AD, Selvin E, Seegmiller JC, Shlipak MG, Torres VE, Yang W, Ballew SH, Couture SJ, Powe NR, Levey AS; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to

- Estimate GFR without Race, *N. Engl. J. Med.*, **385**, 1737-1749, 2021
92. Tsujita M, Goto N, Yamamoto T, Hiramitsu T, Nanmoku K, Inaguma D, Takeda A, Kobayashi T, Tominaga Y, Morozumi K, Uchida K, Watarai Y. How to estimate kidney function in kidney transplant recipients with mild to moderate kidney impairment: comparison of estimated glomerular filtration (eGFR) values between creatinine-based GFR equations and cystatin C-based GFR equations for Japanese population, *Clin. Exp. Nephrol.*, **18**, 130-134, 2014
93. Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. Different equations to combine creatinine and cystatin C to predict GFR. Arithmetic mean of existing equations performs as well as complex combinations, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **69**, 619-627, 2009
94. Frazee E, Rule AD, Lieske JC, Kashani KB, Barreto JN, Virk A, Kuper PJ, Dierkhising RA, Leung N. Cystatin C-Guided Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: A Quality Improvement Project, *Am. J. Kidney Dis.*, **69**, 658-666, 2017
95. Chen YC, Feng JF, Li B, Zhang L, Yang YW. Estimation of safe and effective dose of vancomycin in MRSA-infected patients using serum cystatin C concentrations, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **51**, 161-169, 2013
96. Tanaka A, Aiba T, Otsuka T, Suemaru K, Nishimiya T, Inoue T, Murase M, Kurosaki Y, Araki H. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**, 778-782, 2010
97. Shlipak MG, Katz R, Cushman M, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, Psaty BM, Siscovick D, Tracy RP, Newman A, Fried L. Cystatin-C and inflammatory markers in the ambulatory elderly, *Am. J. Med.*, **118**, 1416, 2005
98. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Li L, Beck GJ, Joffe MM, Froissart M, Kusek JW, Zhang YL, Coresh J, Levey AS. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels, *Kidney Int.*, **75**, 652-660, 2009

99. Coca SG, Cho KC, Hsu CY. Acute kidney injury in the elderly: predisposition to chronic kidney disease and vice versa, *Nephron Clin. Pract.*, **119**, c19-24, 2011
100. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia, *Clin. Ther.*, **29**, 1107-1115, 2007
101. Akimoto T, Ito C, Kato M, Ogura M, Muto S, Kusano E. Reduced hydration status characterized by disproportionate elevation of blood urea nitrogen to serum creatinine among the patients with cerebral infarction, *Med. Hypotheses*, **77**, 601-604, 2011
102. van der Slikke EC, Star BS, de Jager VD, Leferink MBM, Klein LM, Quinten VM, Olgers TJ, Ter Maaten JC, Bouma HR. A high urea-to-creatinine ratio predicts long-term mortality independent of acute kidney injury among patients hospitalized with an infection, *Sci. Rep.*, **10**, 15649, 2020
103. Feinfeld DA, Bargouthi H, Niaz Q, Carvounis CP. Massive and disproportionate elevation of blood urea nitrogen in acute azotemia, *Int. Urol. Nephrol.*, **34**, 143-145, 2002
104. Bouza E, Muñoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies, *Clin. Microbiol. Infect.*, **7**, 75-82, 2001
105. Barrasa H, Soraluze A, Usón E, Sainz J, Martín A, Sánchez-Izquierdo JÁ, Maynar J, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: Advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective, *Int. J. Infect. Dis.*, **93**, 329-338, 2020
106. Hu S, Wang T, You H, Chen S, Zhang T, Dong Y. Plasma trough concentration distribution and safety of high-dose teicoplanin for patients with augmented renal

- clearance, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **47**, 1548-1555, 2022
107. Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, Liu S, Knebel W, Kastrissios H. Population pharmacokinetics of daptomycin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 2799-2807, 2004
 108. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CS, Cowie MR, Kjeldsen K, Jankowska EA, Atar D, Butler J, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **64**, 2281-2293, 2014
 109. Lawson CA, Solis-Trapala I, Dahlstrom U, Mamas M, Jaarsma T, Kadam UT, Stromberg A. Comorbidity health pathways in heart failure patients: A sequences-of-regressions analysis using cross-sectional data from 10,575 patients in the Swedish Heart Failure Registry, *PLoS Med.*, **15**, e1002540, 2018
 110. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P; Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative, *Eur. Heart J.*, **31**, 703-711, 2010
 111. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, Lerma EV, Mezue K, Molitch M, Mullens W, Ronco C, Tang WHW, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation*, **139**, e840-e878, 2019
 112. Grubb AO. Cystatin C--properties and use as diagnostic marker, *Adv. Clin. Chem.*, **35**, 63-99, 2000
 113. Katano S, Yano T, Ohori K, Nagano N, Honma S, Shimomura K, Ishigo T, Watanabe A, Honma R, Fujito T, Koyama M, Kouzu H, Hashimoto A, Katayose M,

- Miura T. Novel prediction equation for appendicular skeletal muscle mass estimation in patients with heart failure: Potential application in daily clinical practice, *Eur. J. Prev. Cardiol.*, **28**, e18-e21, 2021
114. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, Komuro I, Saiki Y, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Sawa Y, Shiose A, Shimizu W, Shimokawa H, Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, Murohara T, Momomura SI, Yano M, Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, Yoshimura M, Akiyama M, Anzai T, Ishihara S, Inomata T, Imamura T, Iwasaki YK, Ohtani T, Onishi K, Kasai T, Kato M, Kawai M, Kinugasa Y, Kinugawa S, Kuratani T, Kobayashi S, Sakata Y, Tanaka A, Toda K, Noda T, Nochioka K, Hatano M, Hidaka T, Fujino T, Makita S, Yamaguchi O, Ikeda U, Kimura T, Kohsaka S, Kosuge M, Yamagishi M, Yamashina A; Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure - Digest Version, *Circ. J.*, **83**, 2084-2184, 2019
115. Ye Y, Gai X, Xie H, Jiao L, Zhang S. Impact of thyroid function on serum cystatin C and estimated glomerular filtration rate: a cross-sectional study, *Endocr. Pract.*, **19**, 397-403, 2013
116. Zhai JL, Ge N, Zhen Y, Zhao Q, Liu C. Corticosteroids Significantly Increase Serum Cystatin C Concentration without Affecting Renal Function in Symptomatic Heart Failure, *Clin. Lab.*, **62**, 203-207, 2016
117. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance, *Clin. Exp. Nephrol.*, **15**, 868-876, 2011
118. Buckinx F, Landi F, Cesari M, Fielding RA, Visser M, Engelke K, Maggi S, Dennison E, Al-Daghri NM, Allepaerts S, Bauer J, Bautmans I, Brandi ML, Bruyère O, Cederholm T, Cerreta F, Cherubini A, Cooper C, Cruz-Jentoft A, McCloskey E, Dawson-Hughes B, Kaufman JM, Laslop A, Petermans J, Reginster JY, Rizzoli R, Robinson S, Rolland Y, Rueda R, Vellas B, Kanis JA. Pitfalls in

- the measurement of muscle mass: a need for a reference standard, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, **9**, 269-278, 2018
119. Ou SM, Chen YT, Hung SC, Shih CJ, Lin CH, Chiang CK, Tarng DC; Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group. Association of estimated glomerular filtration rate with all-cause and cardiovascular mortality: the role of malnutrition-inflammation-cachexia syndrome, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, **7**, 144-151, 2016
 120. An JN, Kim JK, Lee HS, Kim SG, Kim HJ, Song YR. Serum cystatin C to creatinine ratio is associated with sarcopenia in non-dialysis-dependent chronic kidney disease, *Kidney Res. Clin. Pract.*, **41**, 580-590, 2022
 121. Tang T, Xie L, Hu S, Tan L, Lei X, Luo X, Yang L, Yang M. Serum creatinine and cystatin C-based diagnostic indices for sarcopenia in advanced non-small cell lung cancer, *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*, **13**, 1800-1810, 2022
 122. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies, *Nat. Rev. Cardiol.*, **14**, 323-341, 2017
 123. Locatelli F, Fishbane S, Block GA, Macdougall IC. Targeting Hypoxia-Inducible Factors for the Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease Patients, *Am. J. Nephrol.*, **45**, 187-199, 2017
 124. Kile M, Sudchada P. Current treatment practices for anemia in patients with chronic kidney disease and future opportunities with hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a narrative review, *Int. Urol. Nephrol.*, **53**, 283-290, 2021
 125. da Fonseca GWP, von Haehling S. Sarcopaenia complicating heart failure, *Eur. Heart J. Suppl.*, **21**, L20-L23, 2019
 126. Grubb A, Lindström V, Jonsson M, Bäck SE, Åhlund T, Rippe B, Christensson A. Reduction in glomerular pore size is not restricted to pregnant women. Evidence for a new syndrome: 'Shrunken pore syndrome', *Scand. J. Clin. Lab.*

- Invest.*, **75**, 333-340, 2015
127. Almén MS, Björk J, Nyman U, Lindström V, Jonsson M, Abrahamson M, Vestergren AS, Lindhe Ö, Franklin G, Christensson A, Grubb A. Shrunken Pore Syndrome Is Associated With Increased Levels of Atherosclerosis-Promoting Proteins, *Kidney Int. Rep.*, **4**, 67-79, 2018
128. Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Lindström V, Strevens H, Grubb A. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, **86**, 921-926, 2007
129. Gerace L, Aliprantis A, Russell M, Allison DB, Buhl KM, Wang J, Wang ZM, Pierson RN Jr, Heymsfield SB. Skeletal differences between black and white men and their relevance to body composition estimates, *Am. J. Hum. Biol.*, **6**, 255-262, 1994
130. Torres da Costa E Silva V, Costalonga EC, Coelho FO, Caires RA, Burdmann EA. Assessment of Kidney Function in Patients With Cancer, *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **25**, 49-56, 2018
131. Peralta CA, Muntner P, Scherzer R, Judd S, Cushman M, Shlipak MG. A Risk Score to Guide Cystatin C Testing to Detect Occult-Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate, *Am. J. Nephrol.*, **42**, 141-147, 2015
132. KDIGO AKI Work Group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury, *Kidney Int. Suppl.*, **2**, 1-138, 2012
133. Tsushita H, Tanaka R, Suzuki Y, Sato Y, Itoh H. Effects of dose and type of corticosteroids on the divergence between estimated glomerular filtration rates derived from cystatin C and creatinine, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **45**, 1390-1397, 2020
134. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, de Zeeuw D, Curhan GC, de Jong PE. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement, *Kidney Int.*, **65**, 1416-1421, 2004
135. Funamoto M, Shimizu K, Sunagawa Y, Katanasaka Y, Miyazaki Y, Komiyama

- M, Yamakage H, Satoh-Asahara N, Takahashi Y, Wada H, Hasegawa K, Morimoto T. Serum Cystatin C, a Sensitive Marker of Renal Function and Cardiovascular Disease, Decreases After Smoking Cessation, *Circ. Rep.*, **1**, 623-627, 2019
136. Muntner P, Winston J, Uribarri J, Mann D, Fox CS. Overweight and obesity and elevated serum cystatin C levels in US adults, *Am. J. Med.*, **121**, 341-348, 2008
137. Keller C, Katz R, Cushman M, Fried LF, Shlipak M. Association of kidney function with inflammatory and procoagulant markers in a diverse cohort: a cross-sectional analysis from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *BMC Nephrol.*, **9**, 9, 2008
138. Yano T, Katano S, Kouzu H, Nagaoka R, Inoue T, Takamura Y, Ishigo T, Watanabe A, Ohori K, Koyama M, Nagano N, Fujito T, Nishikawa R, Hashimoto A, Miura T. Distinct determinants of muscle wasting in nonobese heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus, *J. Diabetes*, **13**, 7-18, 2021
139. Wang M, Tan Y, Shi Y, Wang X, Liao Z, Wei P. Diabetes and Sarcopenic Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatments, *Front. Endocrinol (Lausanne)*, **11**, 568, 2020
140. Wood N, Straw S, Scalabrin M, Roberts LD, Witte KK, Bowen TS. Skeletal muscle atrophy in heart failure with diabetes: from molecular mechanisms to clinical evidence, *ESC Heart Fail.*, **8**, 3-15, 2021
141. Luis-Lima S, Higuera Linares T, Henríquez-Gómez L, Alonso-Pescoso R, Jimenez A, López-Hijazo AM, Negrín-Mena N, Martín C, Sánchez-Gallego M, Galindo-Hernández SJ, Socas Fernández Del Castillo R, Castilla-Marrero M, Domínguez-Coello S, Vilchez de León V, Valcárcel-Lopez R, Insausti-Garmendia N, Escamilla B, Estupiñán S, Delgado-Mallén P, Armas-Padrón AM, Marrero-Miranda D, González-Rinne A, Miquel Rodríguez RM, Cobo-Caso MA, Díaz-

Martín L, González-Rinne F, González-Delgado A, López-Martínez M, Jiménez-Sosa A, Torres A, Porrini E. The Error of Estimated GFR in Type 2 Diabetes Mellitus, *J. Clin. Med.*, **8**, 1543, 2019