

日本人寝たきり高齢者を対象とした  
新規腎機能推算式の開発に関する研究

2018

大谷 知子



## 本文中で用いた省略形

QOL : quality of life

ADL : activities of daily living

GFR : glomerular filtration rate

CCr : creatinine clearance

SCr : serum creatinine

eGFR : estimated glomerular filtration rate

CysC : cystatin C

CG : Cockcroft-Gault

CKD : chronic kidney disease

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

IDMS : isotope dilution mass spectrometry

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

mCCr : measured creatinine clearance

eCCr : estimated creatinine clearance

SD : standard deviation

BMI : body mass index

# 目次

本文中で用いた省略形

## 序論

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 1. 高齢者医療の問題                | 1  |
| 2. 高齢者の薬物療法の特徴             | 2  |
| 3. 高齢者における生理機能の変化と薬物動態への影響 | 3  |
| 4. 腎機能の評価法                 | 4  |
| 5. クレアチニンとシスタチン C          | 8  |
| 6. 研究の目的                   | 10 |

## 本論

### 第1章 寝たきり高齢患者の腎機能の評価するための血清クレアチニン値の補正方法に関する検討

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 1. 緒言                           | 11 |
| 2. 方法                           |    |
| 2. 1 対象患者                       | 12 |
| 2. 2 腎機能の評価                     | 12 |
| 2. 3 統計解析                       | 13 |
| 3. 結果                           |    |
| 3. 1 患者背景                       | 14 |
| 3. 2 各補正方法による推定 CCr と実測 CCr の関係 | 15 |
| 3. 3 SCr 補正方法の違いによる CCr 平均値の比較  | 15 |
| 3. 4 予測精度の評価                    | 18 |
| 4. 考察                           | 21 |

## 第2章 寝たきり高齢患者における上腕三頭筋皮脂厚を用いた腎機能 推算式の作成

|  |    |
|--|----|
| 1. 緒言                                  | 24 |
| 2. 方法                                  |    |
| 2.1 対象患者                               | 24 |
| 2.2 腎機能の評価                             | 25 |
| 2.2.1 腎機能の測定                           | 25 |
| 2.2.2 腎機能の推定                           | 25 |
| 2.3 新規推算式の作成                           | 26 |
| 2.4 身体測定法                              | 26 |
| 2.5 GFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )推算式 | 27 |
| 2.6 統計解析                               | 28 |
| 3. 結果                                  |    |
| 3.1 患者背景                               | 29 |
| 3.2 推定 CCr と実測 CCr の関係                 | 29 |
| 3.3 新規推算式の作成                           | 34 |
| 3.4 新規推算式の精度                           | 35 |
| 3.5 CCr 平均値の比較                         | 36 |
| 3.6 CKD 重症度分類による予測精度の評価                | 38 |
| 4. 考察                                  | 40 |
| 総括                                     | 43 |
| 謝辞                                     | 46 |
| 引用文献                                   | 47 |

# 序論

## 1. 高齢者医療の問題

平均寿命の延長による高齢者人口の増加と、少子化に伴う若年人口の減少で、我が国の総人口に占める高齢者人口割合は 27.3% (2016 年度) である<sup>1)</sup>。さらに、今後も高齢者人口の増加は続き、2042 年にピークを迎えると推計されている<sup>1)</sup>。高齢者、特に 75 歳以上の後期高齢者の増加<sup>2)</sup>に伴い、高齢者医療はますます重要性を増すが、課題は多い。医療費の膨張に伴い医療制度の崩壊の危機が社会問題となり、持続可能な高齢者医療制度の確立は喫緊の課題である。

高齢者医療の難しい理由は、加齢に伴う生理的な変化によって疾患の現れ方や治療に対する反応性が異なること、症状が非定型的であること<sup>3)</sup>、疾患や高齢者に頻繁に見られる諸症状(認知症、せん妄、うつ、虚弱、廃用症候群、低栄養、嚥下障害、転倒、尿失禁、便秘、褥瘡、脱水など)<sup>4)</sup>と関連して日常生活に支障を来たすこと<sup>5)</sup>、生活環境や経済状況などの社会的因子の影響が大きいこと、複数の慢性疾患を有すること<sup>6)</sup>、それに伴い薬剤数が増え相互作用や薬物有害事象が起こりやすいこと<sup>7)</sup>、有効性と安全性の両面でエビデンスが乏しく、高齢者を対象とした診療ガイドラインが十分に確立されていないこと<sup>8)</sup>、さらに若年者に対する診療ガイドラインの適用により必ずしも良好な結果が得られないこと<sup>9)</sup>等が挙げられる。

我が国の医療は、臓器別に適応するように整備され、それぞれの分野が発達し、さらに細分化されてきた。しかし、高齢者に対する医療提供<sup>10)</sup>にあたっては、疾患や症状毎に薬物療法を行うことが必ずしも適切ではなく<sup>11)</sup>、病態と生活機能、生活環境をすべて把握し、包括的な管理を目指すことが望ましい。また、幅広い視点で過小でも過剰でもない適切な医療を行い、症状の緩和や quality of life (QOL) の維持・向上に努めることが重要である。

## 2. 高齢者の薬物療法の特徴

高齢者では若年者に比べて薬物有害事象 (adverse drug events) が起こりやすい<sup>12)</sup>。特に 6 剤以上では予期せぬ相互作用や薬物有害事象の危険性が高くなる<sup>13)</sup>。高齢者の薬物有害事象は、多臓器に出現し、重症例が多く<sup>14)</sup>、長期入院の要因にもなる<sup>15)</sup>。高齢者の疾患・病態上の特徴の多くが薬物有害事象につながるが、特に、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と、服用薬剤数の増加が有害事象の二大要因である<sup>16)</sup>。高齢者における薬物有害事象を回避するためには、加齢による薬物動態の変化と臓器予備能の低下による過量投与などを防ぐことが重要である。

高齢者は、複数の疾患に罹患し、慢性化しやすいため多剤併用 (polypharmacy) となることが多い。高齢者にみられる多剤併用の問題<sup>16)</sup>は、薬剤費の増大、服薬アドヒアランスの低下、薬物相互作用、処方・調剤の誤りや飲み忘れ、および飲み間違いの発生確率増加に関連した薬物有害事象の増加である。平成 28 年社会医療診療行為別統計<sup>17)</sup>によると、後期医療 (75 歳以上) では平均 4.64 種類を服用しており、24.8%の患者は 7 種類以上服用していることが示されている。

慢性疾患が多い高齢者では薬物療法が中心になり、最良で安全な薬物療法を可能にするためには、薬剤師の存在が重要である。高齢者の薬物療法において、activities of daily living (ADL)、嚥下機能、療養環境など、患者の個別性を総合的に考慮した薬物投与設計や薬物治療マネジメントに積極的取り組むことが重要である。さらに、患者・家族と多職種協働で何を目的 (アウトカム) とした治療であるかを明確にし、薬剤師は、処方の適正化と優先順位を判断し、必要な薬剤の選択<sup>18)</sup>、優先度が低い薬剤の中止<sup>19)</sup>、加齢変化や生活環境の変化による服用薬の必要性を定期的に見直す<sup>20)</sup>など、薬物療法への積極的な介入が求められている。

### 3. 高齢者における生理機能の変化と薬物動態への影響

加齢に伴うさまざまな生理機能の変化は、薬物動態および薬力学に影響を及ぼす。高齢者の薬物動態において、若年者と比べ最も変動しているのが腎機能の低下である。一方、加齢による生理機能の変化は、薬物動態学的な影響だけでなくさまざまな薬物感受性にも影響し、薬理効果の増大や副作用の発現を引き起こす可能性がある。

#### ① 高齢者における薬物吸収<sup>16)</sup>

消化管内 pH や消化管運動、消化管血流量などは低下するが、加齢による薬物吸収への影響は少ない。

#### ② 高齢者における薬物分布<sup>16)</sup>

細胞内水分が減少するため、水溶性薬物の分布容積は減少し、血中濃度が上昇しやすい。逆に、脂肪量は増加するため、脂溶性薬物は脂肪組織に蓄積しやすく、血中濃度が延長する。また、腎機能の低下や肝臓でのタンパク合成の低下などに伴い、血清アルブミンが低下すると、薬物のタンパク結合率が減少し、総血中濃度に比して遊離型の濃度が上昇する。

#### ③ 高齢者における薬物代謝<sup>16)</sup>

肝血流、肝細胞機能の低下により薬物代謝は加齢とともに低下する。特に、肝代謝率の高い薬物では血中濃度が上昇しやすい。しかし、薬物に対する肝代謝能は年齢より個人差が大きく関与する。

#### ④ 高齢者における薬物排泄<sup>16)</sup>

加齢とともにネフロン数は減少し、腎血流量は直線的に低下するため、腎排泄型の薬物では血中濃度が増加する。



## 4. 腎機能の評価法

腎機能検査には腎糸球体機能を見る検査と、尿細管機能を見る検査とに分かれる。多くの検査は、外因性に薬剤を投与して行うためリスクを伴う。一般的には、腎糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) をもって、腎機能とすることが多い<sup>21)</sup>。

腎機能の評価には、GFR やクレアチンクリアランス (CCr) などが用いられるが、日常診療では通常、血清クレアチニン (SCr) 値からこれらを推定するいくつかの推算式が用いられている。

### 4. 1 実測法

#### ① イヌリンクリアランス (実測 GFR)<sup>22), 23)</sup>

GFR 測定のゴールド・スタンダードはイヌリンクリアランスである。イヌリンは外因性 GFR マーカーで、生体内に投与されると、血液と細胞間隙に分布し、血漿蛋白と結合せず、生体内で合成も分解もされず、糸球体で 100%濾過され、尿細管分泌や再吸収をまったく受けないため、イヌリンクリアランスは最も正確に GFR を表すとされている。我が国では、2006 年 8 月よりイヌリン (イヌリード®) が保険適応となった。しかし、イヌリンを用いた腎機能の評価は、イヌリンの持続静注や頻回の採尿・採血が煩雑で、時間やコストもかかるため、日常診療ではほとんど使用されない。

#### ② クレアチンクリアランス (実測 CCr)<sup>22)</sup>

CCr は、腎排泄性の体内物質であるクレアチニンのクリアランス (腎臓が身体の老廃物を排泄する能力) を計算し、腎機能を推定する検査である。クレアチニンは、糸球体で濾過されたあと、ほとんど再吸収されず、尿へ排泄される。また、クレアチニンは尿細管から分泌されるため、イヌリンとは異なる動態を示すが、CCr はイヌリンクリアランスとほぼ同じであると考えられており、GFR の指標となっている。測定には、2 時間法と 24 時間法があり、標準法は 24 時間法である。24 時間蓄尿により、血清中と尿中のクレアチニンの量を測定して比較し、

腎臓の糸球体が老廃物などを取り除く力がどれくらいあるかをチェックすることにより腎機能を正確に把握できる。24時間法によるCCrでは不完全な蓄尿による誤差が生じるという欠点がある。蓄尿が完全に行われたかは1日の尿中クレアチニン排泄量で評価する<sup>24)</sup>。クレアチニンは尿細管で分泌されるため、CCrはイヌリンクリアランスより約30%高くなる<sup>25)</sup>。さらに、腎機能が低下した症例では、イヌリンクリアランスとの乖離が顕著である<sup>23), 25)</sup>。

#### 4. 2 推算法

腎機能の評価は、血清クレアチニン (SCr) 値を基にした推算糸球体濾過量 (eGFRcreat) を用いる。血清シスタチン C (CysC) 値を基にした推算糸球体濾過量 (eGFRcys) も利用できる。GFR 推算式はあくまで簡易法であり、75%の症例が実測 GFR $\pm$ 30%の範囲に入る程度の正確度である。また、薬剤投与設計時には、患者個々の腎機能を評価する必要があるため、体表面積補正を外す必要がある<sup>22)</sup>。

##### ① Cockcroft-Gault (CG) 式<sup>26)</sup>

薬物投与設計時の腎機能評価法として汎用されている。1976年にカナダの退役軍人病院で chronic kidney disease (CKD) の白人男性 249 人の 24 時間 CCr データに基づき、CCr を推定するために作成された。式に含まれる「140-年齢」は、人間の腎機能が 40 歳 (約 100mL/min) を境に、1 年で 1 mL/min 減少し、140 歳になると廃絶するとの推算に基づいて設定されている。また、式中の「72」は、対象の白人男性の平均体重である。

体重あたりのクレアチニン排泄量 (mg/kg) と年齢の関係が直線回帰する式としたため、CG 式を使用するには 3 つの問題点が指摘されている。1) 入院患者を対象としたため、高齢者、痩せた患者は eGFR に比し、CG 式では低めに推算される。2) クレアチニンを比色法に基づく Jaffe 法で測定しているため、正確な測定法である酵素法を採用している我が国では SCr 値に 0.2 を足すか、正常腎機能を 120~130mL/min とする必要がある。3) 肥満度が考慮されていないため、肥

満患者では補正体重または理想体重を使用する。また、Winter は、CG 式を用いる場合、1) SCr 値が定常状態にあること、2) 体重が普通の筋肉量を反映していることを条件とすべきであると述べている<sup>27)</sup>。

$$eCCr(\text{mL}/\text{min}) = [(140 - \text{年齢}(\text{歳}) \times \text{体重}(\text{kg})) / [72 \times \text{SCr}(\text{mg}/\text{dL})]] \\ \times 0.85(\text{女性})$$

## ② MDRD 式

1999 年に米国 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) は、<sup>125</sup>I-イオタラメートクリアランスを基に、Jaffe 法により測定された血漿クレアチニン値、血清尿素窒素 (BUN)、血清アルブミン濃度 (Alb)、年齢、性別、人種を組み込んだ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 式を作成した。MDRD 式は、1,628 人の CKD 患者を対象に、GFR を推算する式として作成され、疫学研究などにも広く用いられている。この式には人種係数が存在すること、腎機能正常例では低く推算されること、健常高齢者に用いるには正確さに欠けているとの指摘がある。

MDRD 式 (Jaffe 法)<sup>28)</sup>

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 170 \times \text{SCr}^{-0.999} \times \text{年齢}^{-0.176} \times \text{BUN}^{-0.170} \times \text{Alb}^{0.318} \\ \times 0.762(\text{女性}) \times 1.180(\text{黒人})$$

クレアチニンの標準測定法である同位体希釈質量分析 (isotope dilution mass spectrometry : IDMS) 法により、既知濃度に定められた血清クレアチニン濃度の標準新鮮凍結血清を用いてキャリブレーションすることによって、標準化されたクレアチニン値を用いて改訂されたのが、IDMS-MDRD 式である。

IDMS-MDRD 式<sup>29)</sup>

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 175 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \\ \times 0.742(\text{女性}) \times 1.212(\text{黒人})$$

我が国ではほとんどの施設で SCr 値は酵素法によって測定されているため、

IDMS-MDRD 式を用いる場合は、日本人の補正係数 0.808 をかける。

日本人向け MDRD 式<sup>25)</sup>

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=175 \times \text{SCr}^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \\ \times 0.742(\text{女性}) \times 0.808(\text{日本人})$$

### ③ 日本人の GFRcreat 推算式<sup>22), 25)</sup>

欧米人と日本人は筋肉量などが異なるため、日本人に最適な式を作る必要があった。そこで、2008年に日本腎臓学会が国内80施設、413例の日本人を対象にイヌリンクリアランスをもとに作成した日本人の GFRcreat 推算式を発表した。酵素法による SCr 値、年齢、性別の3項目で患者の腎機能を簡便かつ正確に評価できる。GFRcreat 推算式では体表面積が 1.73m<sup>2</sup>の標準的な体型(170cm、63kg)に補正した場合の GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) が算出され、CKD 重症度分類に用いられる。また、18歳以上の成人が対象であり、小児、妊娠中、急性腎不全、極端なやせ患者などには適応されない。

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=194 \times \text{SCr}(\text{mg}/\text{dL})^{-1.094} \times \text{年齢}(\text{歳})^{-0.287} \times 0.739(\text{女性})$$

### ④ CKD-EPI 式<sup>30)</sup>

GFR 推算式は主に CKD 症例を中心に開発されているため、GFR 推算式を健常者に適用すると多くの場合、低めに推算されるなどの問題が生じる。この点をある程度改善するため、SCr 値により異なった推算式を用いる方法が考案された。Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 式は米国で開発され、SCr 値が男性で 0.9mg/dL、女性で 0.7mg/dL で異なる GFR 推算式を用いる。

男性 SCr 値 < 0.9mg/dL の場合

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{年齢}(\text{歳})}$$

SCr 値 ≥ 0.9mg/dL の場合

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=141 \times (\text{SCr}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢}(\text{歳})}$$

女性 SCr 値 < 0.7mg/dL の場合

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=141 \times (\text{SCr}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{年齢(歳)}}$$

SCr 値  $\geq$  0.7mg/dL の場合

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=141 \times (\text{SCr}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{年齢(歳)}}$$

日本人では  $\times 0.813$  の補正係数が必要である<sup>31)</sup>。補正を行っても実測 GFR < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> では日本人の GFR 推算式より推算誤差は大きいため CKD-EPI 式は日本人には適さない。

#### ⑤日本人の GFRcys 推算式<sup>22), 32)</sup>

CysC は、新たな内因性腎機能マーカーとして 2005 年 10 月より保険適応となり、3 か月に 1 回の測定が可能である。

CysC 値による GFR 推算式は複数報告があるが、全てが外国人母集団から算出されたものであること、SCr 測定法に Jaffe 法と酵素法があるように、CysC 測定にもラテックス凝集比濁法、金コロイド凝集法、ネフエロメトリー法の 3 種類があり<sup>33)</sup>、メーカー間で測定値に差がみられるのが問題であった。2010 年に国際的な標準物質 (ERM-DA471/IFCC) が作られ、標準化した方法での測定が可能となったため、日本人のデータを用いて推算式が作成された。

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)=104 \times \text{CysC}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢(歳)}} \times 0.929(\text{女性}) - 8$$

推算式中の「-8」は腎外での代謝・排泄を想定した定数である。CysC 値が 7mg/L 以上では eGFR がマイナス値に算出される場合もあり、この場合は eGFR < 5mL/min/1.73m<sup>2</sup> の末期腎不全と評価する。

## 5. クレアチニンとシスタチン C

クレアチニンは筋肉由来の代謝産物であり、SCr 値は筋肉量に依存するため、性別、年齢、人種、栄養状態など腎機能以外の影響を受ける<sup>34)</sup>。また、クレア

チニンは糸球体濾過以外に尿細管において一部分泌を受けるため、尿中クレアチニン排泄量は糸球体で濾過された量よりわずかに大きくなる。特に、腎機能が低下すると尿細管からのクレアチニン分泌が増加するため、軽度腎機能低下では尿細管分泌により SCr 値が相殺され基準範囲内に留まる。さらに腎障害が進行すると尿細管でのクレアチニン分泌が飽和し、ここで初めて GFR の低下に応じて SCr 値が上昇する。つまり、GFR が 40mL/min/1.73m<sup>2</sup> 程度に低下するまで SCr 値は上昇しない<sup>35)</sup>。これが SCr 値を用いて腎機能評価をする際の大きな問題点である。さらに、低アルブミン血症患者ではクレアチニンの尿細管での分泌が増加し、腎機能を過大評価する程度が大きくなる<sup>36), 37)</sup>。

SCr 測定は、我が国では、クレアチナーゼを用いた酵素法<sup>38), 39)</sup>が正確なクレアチニン測定法として一般的に使用されているが、2000 年頃までは多くの施設で Jaffe 法<sup>40), 41)</sup>により測定されていた。Jaffe 法は、クレアチニンがアルカリ性溶液中でピクリン酸と反応して形成される橙赤色の creatinine picrate を測定する方法であるが、ピクリン酸は血清中に含まれるピルビン酸、ブドウ糖、ビリルビンおよびアスコルビン酸などとも非特異的に反応するため、正確に測定される酵素法（クレアチニン基準範囲：男性 0.65～1.07mg/dL、女性 0.46～0.79mg/dL）と比べると、Jaffe 法では 0.2mg/dL ほど高値を示す<sup>42)</sup>。

CysC は、122 個のアミノ酸からなる分子量 13kDa の低分子蛋白で、システインプロテアーゼインヒビターである<sup>43)</sup>。CysC は、全身の有核細胞で産生され、年齢、性別、筋肉量、運動などの影響を受けにくく、一定の速度で分泌される<sup>44), 45)</sup>。細胞外に分泌された CysC は血中の蛋白と結合せず、すべて糸球体で濾過される。濾過後はほとんどが近位尿細管で再吸収され、アミノ酸に分解されるため、血中には戻らない。そのため、CysC の血中濃度は GFR に依存している<sup>46)</sup>。また、軽度の腎機能低下に反応して CysC 値が上昇するため、早期の腎機能障害の優れたマーカーとしてその有用性が認められている<sup>47), 48)</sup>。さらに、SCr 値は加齢による腎機能低下を正確に評価できないが、CysC 値は加齢とともに上昇する<sup>49)</sup>ため、加齢に伴う腎機能低下も評価が可能である<sup>50), 51)</sup>。しかしながら、CysC

測定は、保険請求上 3 か月に 1 回しか測定できないこと、SCr 測定に比し高価であること、検査値が薬剤や甲状腺機能障害の影響を受けること<sup>52), 53), 54)</sup>、腎外での代謝・排泄があるため末期腎不全では CysC の増加が頭打ちになること<sup>55)</sup>などの問題があることが指摘されている。

CysC 基準範囲：男性 0.63～0.95mg/L、女性 0.56～0.87mg/L

## 6. 研究の目的

上述のように、現在臨床で最も用いられている腎機能の指標は SCr 値であり、SCr 値に基づく腎機能推算式は多数開発されている。しかしながら、現時点では、高齢者、特に寝たきり高齢患者において、正確な腎機能を簡便に評価する方法は開発されていない。腎機能を評価する上で問題となるのは、軽度に腎機能の低下した SCr 値の低い痩せた患者であり、寝たきり高齢患者の多くが、これに該当する。本研究では、寝たきり高齢者の腎機能を、臨床で日常的に測定している臨床検査値と身体計測データを使って、CG 式を補正し、簡便に、かつ正確に評価する方法の開発を試みた。

SCr 値が低値を示す場合に、CG 式や eGFR 推算式にそのまま代入して計算すると腎機能を過大評価する場合がある。SCr 補正方法には、0.2mg/dL を加算する方法と、一定値に切り上げる方法があり、これらのうち、最も精度の高い SCr 補正方法を決定するため、鳴門山上病院に入院中の 65 歳以上の寝たきり患者を対象に、24 時間法による mCCr を実施した（第 1 章）。

次に、mCCr に影響を与える因子を明らかにし、これらの因子で CG 式を補正し、日常診療や高齢者施設などでも、安価で、簡便に寝たきり高齢患者の腎機能を評価できる推算式の作成を試みた（第 2 章）。

# 第1章 寝たきり高齢患者の腎機能を評価するための血清クレアチニン値の補正方法に関する検討

## 1. 緒言

現在、臨床で最も用いられている腎機能の指標は、SCr 値である。しかし、SCr 値は筋肉量に依存し腎機能以外の影響を受けること、一部尿細管分泌を受けるため腎機能がある程度に低下するまで SCr 値は上昇しないこと<sup>34)</sup>などの問題がある。また、薬物投与量設計時の腎機能評価として CG 式<sup>26)</sup>が汎用されているが、外国人母集団を基に作成された式であること、肥満度が考慮されていないこと、Jaffe 法<sup>40), 41)</sup>で測定された SCr 値を用いていることから、日本人向けではないとされている。

長期臥床患者や栄養状態が不良で筋肉量の少ない高齢者では、クレアチニン産生が減少し SCr が低値となるため、SCr 値を基にした推算式を使うと腎機能が過大評価される恐れがある。特に、65 歳以上の高齢者において、CG 式では適切に腎機能を評価できないことが報告されている<sup>56)</sup>。

CG 式や SCr 値の問題点に対処するため、酵素法で測定された SCr 値を用いる際には測定値に 0.2 mg/dL を加算する方法<sup>42), 57)</sup>や、筋肉量の減少や栄養状態の低下に伴い低くなる SCr 値を一定値に切り上げる方法<sup>58), 59), 60)</sup>などが報告されている。

しかしながら、高齢患者の腎機能を評価するために、種々の補正方法を同時に比較し、各々の有用性について検証した報告は見当たらない。また、SCr が低値の場合には慣例として 0.6 mg/dL を用いることもあるが、科学的ではないこと、最近では、SCr 補正が必ずしも eCCr の予測精度を改善しないとの報告<sup>59), 61), 62)</sup>も散見され、見解が一致していない。

そのため、現状では、SCr 値が低い場合、腎機能が良くて SCr 値が低いのか、栄養状態が悪くて SCr 値が低いのかを、個別に判断しなければならず、その判断基準も曖昧である。



そこで本研究では、寝たきり高齢患者を対象に、酵素法による実測 SCr 値と 4 種類の方法で補正した SCr 値を用いて CG 式で算出した eCCr 値を、24 時間法による mCCr と比較して、それらのうち最も精度の高い SCr 補正方法を決定することを目的として検討を行った。

## 2. 方法

### 2. 1 対象患者

2014 年 8 月から 2015 年 5 月に鳴門山上病院に入院中の 65 歳以上の寝たきり（障害高齢者の日常生活自立度 B1 以上）<sup>63)</sup> 患者を対象とした。四肢欠損者および感染症治療中の患者は除外した。

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、鳴門山上病院倫理委員会の承認を得て実施した。また、全患者で膀胱留置カテーテルによる蓄尿を行ったため、患者または家族に説明し同意を得て実施した。

### 2. 2 腎機能の評価

腎機能評価においては、イヌリンクリアランスがゴールド・スタンダードである。しかしながら、その測定には外因性物質であるイヌリンの投与と飲水が必要であるため、寝たきり高齢患者を対象とする研究には適さないと考え、本研究では CCr を腎機能の指標とし mCCr を 24 時間法<sup>22)</sup>を用いて測定した。24 時間法では正確な蓄尿が要件とされるため、全例に膀胱留置カテーテルを挿入して尿収集を行った。また、蓄尿の信頼性を確保するために、1 日の尿中クレアチニン排泄量を確認した<sup>24)</sup>。尿採取は、ある時刻に開始され、その後翌日の同時刻まで収集した。よく混和して全尿量 (mL/日) を測定し、尿中クレアチニン濃度 (UCr) (mg/dL) の測定に、その尿の一部を用いた。早朝空腹時に SCr 値を測定し、次式により mCCr を算出した。

$$\text{mCCr (mL/min)} = [\text{UCr (mg/dL)} \times \text{全尿量 (mL)}] / [\text{SCr (mg/dL)} \times 1440]$$

eCCr の算出には、下記の CG 式<sup>26)</sup>を用いた。

$$\text{eCCr (mL/min)} = \left[ (140 - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)} \right] / \left[ 72 \times \text{SCr (mg/dL)} \right] \\ \times 0.85 (\text{女性})$$

CG 式中の SCr 値として、次の (a)～(e) の異なる方法で求めた値を用いた。

- (a) 酵素法：クレアチナーゼ - サルコシンオキシダーゼ - ペルオキシダーゼ法により SCr 値を正確に測定した<sup>38), 39)</sup>。
- (b) +0.2 補正法：堀尾と折田<sup>42)</sup>に従って酵素法 SCr 値に 0.2 mg/dL を加えた値とした。
- (c) Dooley 法<sup>58)</sup>：SCr 値が 0.06 mmol/L 未満の場合は丸めて 0.06 mmol/L (国際単位 mmol/L を慣用単位 mg/dL へ変換) とした。
- (d) Smythe 法<sup>59)</sup>：SCr 値が 1.0 mg/dL 未満の場合は丸めて 1.0 mg/dL とした。
- (e) 古久保法<sup>60)</sup>：男性では SCr 値が 0.8 mg/dL 未満の場合は 0.8 mg/dL に、女性では SCr 値が 0.6 mg/dL 未満の場合には 0.6 mg/dL とした。

SCr および UCr は、クレアチニンキット (アクアオート カイノス CRE-II 試薬) を用い、酵素法に基づいて測定した。測定装置は、それぞれ自動分析装置 AU5800 (ベックマンコールター(株)、東京) と JCA-BM9130 (日本電子(株)、東京) を用いた。

## 2. 3 統計解析

結果は、平均値±標準偏差 (mean±SD) として表した。

予測性の評価には、eCCr (y) と mCCr (x) の回帰式の切片ならびに傾きと、決定係数  $R^2$  を用いた。また、mCCr と各方法で得た SCr 値をもとに算出した eCCr との平均値を比較する場合は、一元配置分散分析の後、mCCr を対照群として Dunnett 検定を行った。

mCCr と 5 つの方法で求めた各 eCCr との一致度を評価するため、Bland-Altman 分析<sup>64)</sup>を行った。差の平均を偏り (bias) あるいは系統的誤差 (systemic error)

とし、差の標準偏差 (SD) を精密度 (precision) とした。また、平均値±2SD を 95%一致限界 (95% limits of agreement) とした。このとき、eCCr と mCCr の差の平均がゼロに近い場合に、高い一致性があると見なし、差の平均の符合が正の場合は eCCr の過大評価を、負の場合は過小評価を示すと判定した。

各補正方法による eCCr の精度 (accuracy) は、mCCr の±30%以内の eCCr を有する患者のパーセンテージで表した。

危険率  $p < 0.05$  を統計学的に有意と判定した。統計解析には、JMP®11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。

### 3. 結果

#### 3. 1 患者背景

対象患者 45 名 (男性 17 名、女性 28 名) の患者背景を Table 1 に示した。

Table 1. Patient characteristics

|                          | Male<br>(Mean ± SD) | Female<br>(Mean ± SD) | All<br>(Mean ± SD) | All<br>(minimum – median – maximum) |
|--------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------|-------------------------------------|
| Number                   | 17                  | 28                    | 45                 |                                     |
| Age (years)              | 80.7 ± 5.2          | 82.6 ± 9.6            | 81.9 ± 8.2         | (65 – 82 – 98)                      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 19.5 ± 3.51         | 20.5 ± 3.21           | 20.1 ± 3.33        | (12.8 – 20.0 – 27.0)                |
| Alb (g/dL)               | 3.06 ± 0.39         | 3.05 ± 0.48           | 3.05 ± 0.44        | (2.1 – 3.1 – 3.8)                   |
| SCr (mg/dL)              | 0.80 ± 0.42         | 0.68 ± 0.43           | 0.73 ± 0.42        | (0.24 – 0.62 – 2.18)                |
| BUN (mg/dL)              | 22.7 ± 12.5         | 22.4 ± 12.8           | 22.5 ± 12.5        | (10.1 – 19.4 – 65.5)                |

BMI, Body mass index; Alb, Serum albumin; SCr, Serum creatinine;

BUN, Blood urea nitrogen; SD, standard deviation.

患者は寝たきりで、平均年齢 81.9 ± 8.2 歳と高齢であった。また、平均 body mass index (BMI) は 20.1 ± 3.33 kg/m<sup>2</sup> と標準 BMI (日本肥満学会: BMI=22 kg/m<sup>2</sup>) より少し低く、血清アルブミン値は 3.05 ± 0.44 g/dL と基準値 (4.2 ~ 5.1 g/dL)

より低い者が多かった。また、SCr 値は  $0.73 \pm 0.42$  mg/dL（基準値男性 0.6～1.0 mg/dL、女性 0.4～0.8 mg/dL）と変動が大きかったが、血中尿素窒素は  $22.5 \pm 12.5$  mg/dL（基準値 8～20 mg/dL）と高く、全般的に患者の腎機能はやや低い傾向にあった。

### 3. 2 各補正方法による推定 CCr と実測 CCr の関係

5 つの異なる方法で得た eCCr 値の予測性を評価するため、それぞれ mCCr 値を目的変数、eCCr 値を説明変数として単回帰分析を行ったところ、いずれの方法においても実測値との間に有意な正の相関関係 ( $p < 0.0005$ ) が認められた (Figure 1)。そのうち、(a) 酵素法群 ( $R^2=0.75$ ) と (b) +0.2 補正法群 ( $R^2=0.71$ ) においては eCCr と mCCr の間に他群より高い相関がみられた。特に、(b) +0.2 補正法群では、最も良好な線形回帰式 ( $y = 1.00x + 2.12$ ,  $R^2=0.71$ ,  $p < 0.0001$ ) が得られた。

### 3. 3 SCr 補正方法の違いによる CCr 平均値の比較

SCr 補正方法の違いによって eCCr 値に差があるか否かを検討するために、補正方法をグループ変数、eCCr を目的変数として、一元配置分散分析を行った結果、5 群間に有意な差が認められた。さらに、mCCr 群と 5 つの eCCr 群における CCr 値の分布を表す箱ひげ図を Figure 2 に示した。

mCCr を対照群とした時、各 eCCr 群との間で母平均に差があるかどうかを調べるため、Dunnett 法を用いて多重比較検定を行った。その結果、(a) 酵素法群と (d) Smythe 法群において mCCr 群との間に各々有意な差 ( $p < 0.05$ ) が認められ、(a) 酵素法群では eCCr 値が高めに、(d) Smythe 法群では eCCr 値が低めに算出されることがわかった (Figure 2)。

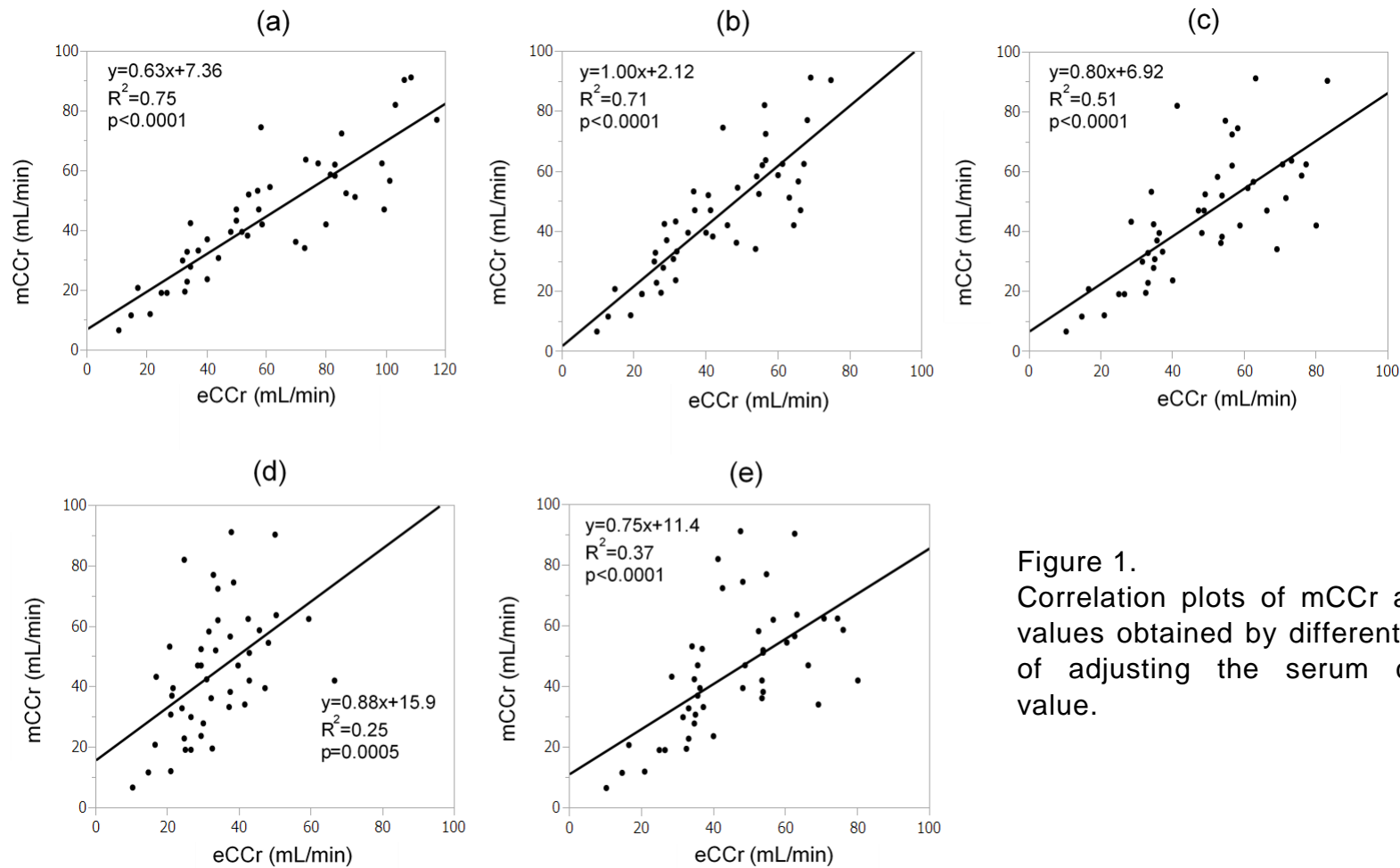


Figure 1.  
Correlation plots of mCCr and eCCr values obtained by different methods of adjusting the serum creatinine value.

mCCr, measured creatinine clearance; eCCr, creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault formula. (a) the enzymatic method group: SCr value was measured by the creatinase-sarcosine oxidase-peroxidase method; (b) the + 0.2 correction method group: SCr value measured by enzymatic method was added 0.2 mg/dL; (c) the Dooley method group: SCr value below 0.06 mmol/L was rounded to 0.06 mmol/L; (d) the Smythe method group: SCr value below 1.0 mg/dL was adjusted to 1.0 mg/dL; (e) the Furukubo method group: SCr value below 0.8 mg/dL for males, and 0.6 mg/dL for females, was adjusted to 0.8 and 0.6 mg/dL, respectively. Solid lines represent the line of identity.

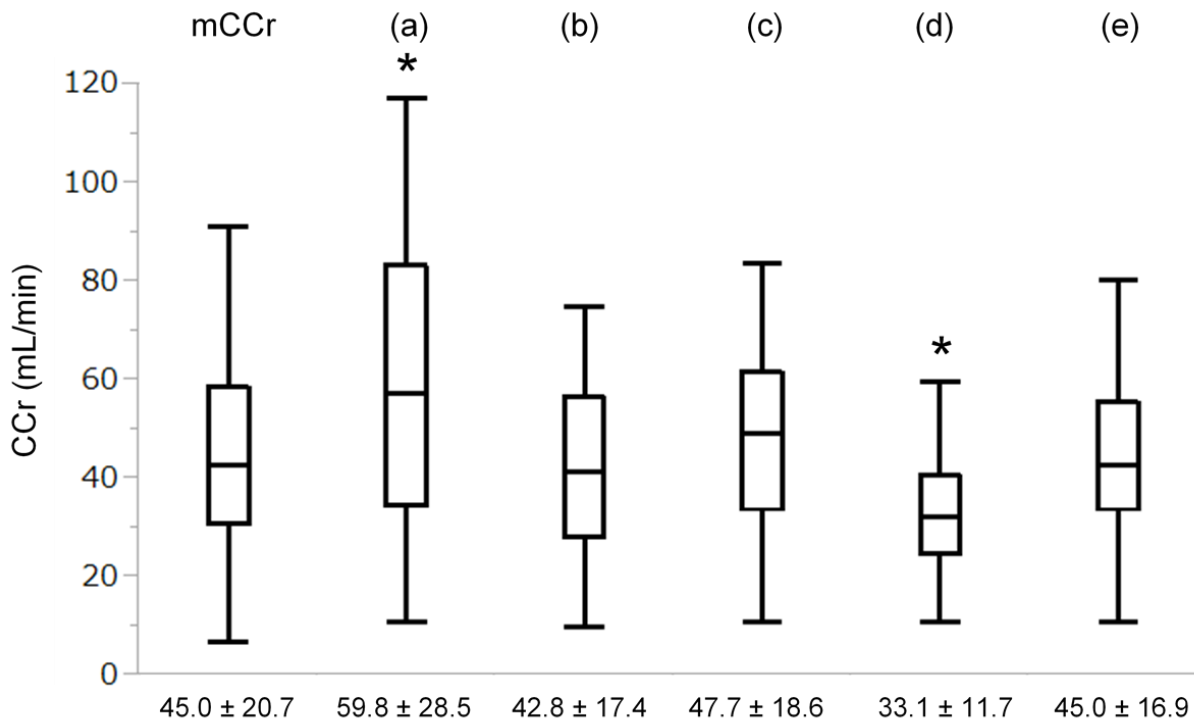


Figure 2. Box-and-whisker plots of mCCr and eCCr values obtained by different methods of adjusting the serum creatinine value.

mCCr, measured creatinine clearance; eCCr, creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault formula. (a) the enzymatic method group, (b) the +0.2 correction method group, (c) the Dooley method group, (d) the Smythe method group, (e) the Furukubo method group. The box-and-whisker plots represent the medians and interquartile ranges. Medians are indicated by the lines inside the boxes. Boxes indicate the interquartile range. Whiskers indicate the maximum and minimum values. Data were analyzed by one-way ANOVA followed by the Dunnett test. \*p < 0.05, in comparison to mCCr.

### 3. 4 予測精度の評価

異なる事象間の関連を評価する単回帰分析や母平均の差を検定する多重比較検定の結果からは、実測法と補正法のような二つの方法間で値の一致度を明示的に評価することができないため、さらに Bland-Altman 分析を行った。各群において、eCCr 値と mCCr 値の差を y 軸に、両値の平均値を x 軸にプロットした Bland-Altman plot を Figure 3 に示した。また、分析結果を Table 2 にまとめた。

Figure 3 に示すように、(b) +0.2 補正法、(c) Dooley 法および (e) 古久保法の各群において、eCCr と mCCr の差の平均（偏りまたは系統的誤差）がそれぞれゼロに近く、また、95%一致限界にゼロが含まれるため、これらの補正法による eCCr と mCCr との間には一致性が認められた。中でも (b) +0.2 補正法群においては、CCr 値の差の平均が -2.19 mL/min と偏りが小さく、かつ精密度を表す差の標準偏差も 11.21 mL/min と最も低かった (Table 2)。続いて、(c) Dooley 法群においては、偏りが 2.75 mL/min、精密度が 14.92 mL/min と (b) +0.2 補正法群よりやや劣るものの mCCr との一致性は良好であった。また、(a) 酵素法群では偏りが正の値でかつ 95%一致限界も正の範囲であったため eCCr が過大に評価され、(d) Smythe 法群では偏りが負の値でかつ 95%一致限界も負に偏っていたことから eCCr が過小評価されることが明らかになった (Table 2)。

Bland-Altman 分析では、系統的誤差および精密度が CCr の大小に影響されないことが望ましいとされるが、回帰分析の結果、(d) Smythe 法においてプロットデータ間に負の比例的一致関係 (proportionality effect) が見られた ( $R^2=0.33$ ,  $p<0.0001$ , Figure 3-(d))。

そこで、各方法で求めた eCCr と mCCr との一致度を評価するため、予測精度を mCCr の  $\pm 30\%$  以内の eCCr を有する患者のパーセンテージと定義して、5つの群を相対的に比較した。その結果、予測精度は、(b) +0.2 補正法群で 75.6% と最も高く、続いて (c) Dooley 法群で 71.1%、また、(a) 酵素法群では 68.9% であった。これらに比べて、(d) Smythe 法群と (e) 古久保法群の予測精度は、それぞれ 44.4% と 60.0% と低かった (Table 2)。

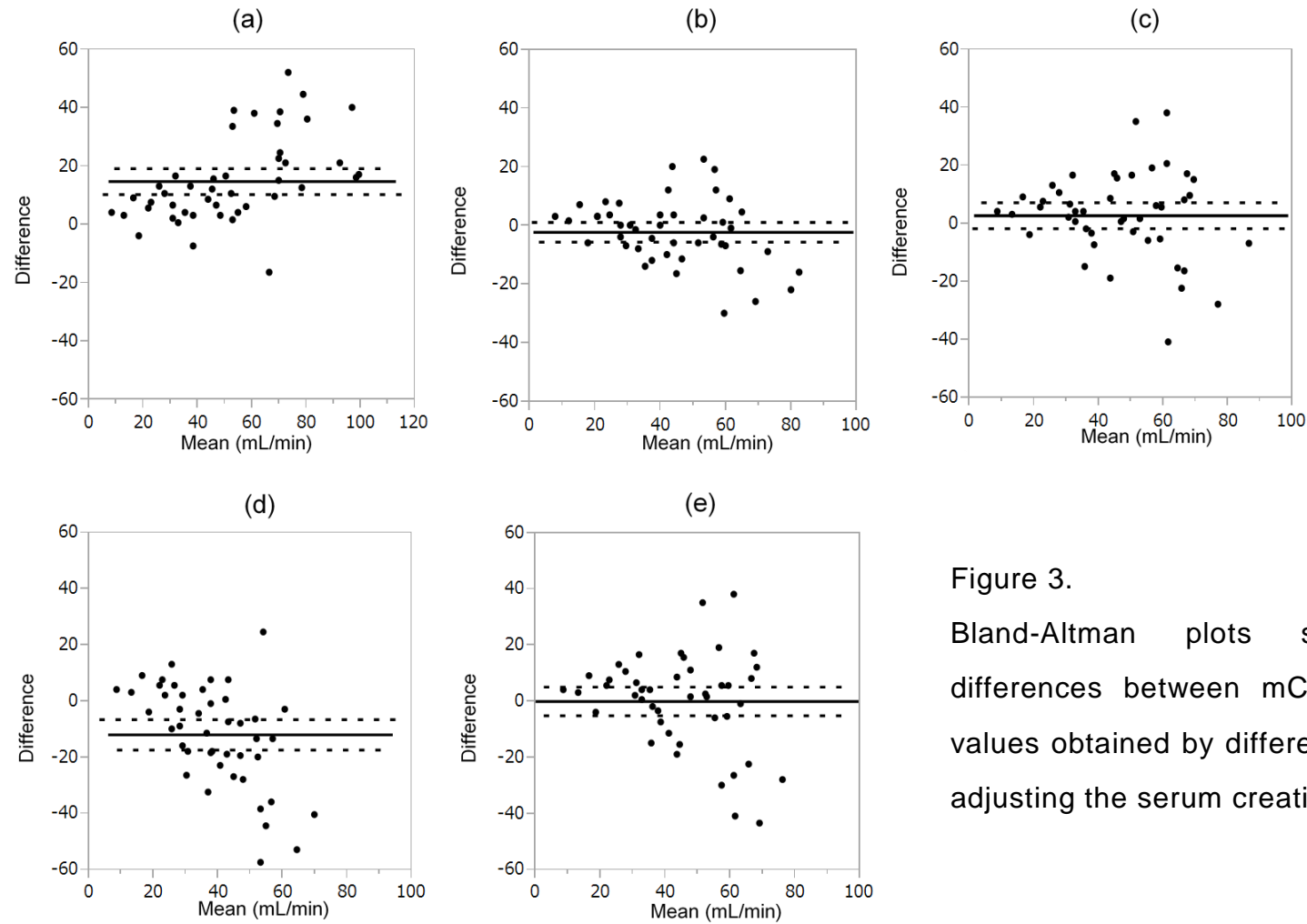


Figure 3. Bland-Altman plots showing the differences between mCCr and eCCr values obtained by different methods of adjusting the serum creatinine value.

mCCr, measured creatinine clearance; eCCr, creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault formula. (a) the enzymatic method group, (b) the +0.2 correction method group, (c) the Dooley method group, (d) the Smythe method group, (e) the Furukubo method group. Solid line indicates mean difference, and the dashed lines depict the upper and lower 95% limits of agreement.



Table 2. Difference between mCCr and eCCr values obtained by different methods of adjusting the serum creatinine value, and the accuracy of eCCr measurement in the Bland-Altman analysis

| Methods | Mean of difference $\pm$ SD<br>(mL/min) | 95% limits of agreement<br>(mL/min) | Accuracy within 30%<br>(%) |
|---------|---|-------------------------------------|----------------------------|
| (a)     | 14.81 $\pm$ 14.80                       | 10.36 – 19.26                       | 68.9                       |
| (b)     | -2.19 $\pm$ 11.21                       | -5.56 – 1.18                        | 75.6                       |
| (c)     | 2.75 $\pm$ 14.92                        | -1.73 – 7.23                        | 71.1                       |
| (d)     | -11.89 $\pm$ 18.05                      | -17.31 – -6.47                      | 44.4                       |
| (e)     | 0.04 $\pm$ 17.00                        | -5.07 – 5.15                        | 60.0                       |

(a) the enzymatic method, (b) the +0.2 correction method, (c) the Dooley method, (d) the Smythe method, (e) the Furukubo method.

In the Bland-Altman analysis, the accuracy of eCCr measurement was defined as the percentage of patients with eCCr values within  $\pm$ 30% of the mCCr values. SD, standard deviation.

#### 4. 考察

腎機能の低い患者に適正な薬物治療を実施するためには、正確な腎機能評価指標を選択することが重要である。一般に、腎機能の指標として eCCr が用いられることが多いが、CG 式に使われる SCr 値には問題点が多い。そこで本研究では、寝たきり高齢患者において、5 種類の異なる方法で求めた SCr 値から算出した eCCr と 24 時間法による mCCr との一致性について、種々の統計学的手法を用いて比較検討した。

各補正方法による eCCr と mCCr の関係 (Figure 1) 結果より、いずれの方法においても両者の間に高い正の相関が認められた。中でも、(a) 酵素法群と、(b) +0.2 補正法群で高い決定係数が得られた。したがって、(c)~(e) のように SCr 値を一定値に丸める補正法に比べて、これらの SCr 測定値をもとに算出した eCCr の方が mCCr と良く一致していた。特に、(b) +0.2 補正法群において回帰直線の傾きが 1.00、切片が 2.12 となり、予測性が最も良好であることが明らかになった。

次に、SCr 補正方法の違いによる CCr 平均値を比較した (Figure 2) 結果、(b) +0.2 補正法群、(c) Dooley 法群および (e) 古久保法群の 3 つの SCr 補正群においては、mCCr との間に統計学的に有意な差は認められなかった。これに対して、(a) 酵素法群では eCCr が有意に高かったことから、患者の腎機能が有意に過大評価されることがわかった。この理由として、特異性の高い酵素法で正確に測定される SCr 値が、非特異的反応分を含む Jaffe 法-SCr よりも低値となったためであると考えられる。一方、(d) Smythe 法群では eCCr が有意に過小評価されることが示された。鳴門山上病院では、SCr 値の基準値を男性 0.61~1.04 mg/dL、女性 0.47~0.79 mg/dL としており、我が国の多くの施設でもこれらと同程度の基準値が用いられている。しかし、体格や筋肉量が日本人と違う海外では、SCr 値の基準値 (米国の例: 男性 0.7~1.3 mg/dL、女性 0.6~1.1 mg/dL)<sup>66)</sup> も異なっている。そのため、SCr 値 1.0 mg/dL を最低値とする補正を日本人高齢患者に適用する方法は適切ではないことが示唆された。

本研究ではさらに、Bland-Altman 分析を行い (Figure 3)、系統的誤差、精密

度、95%一致限界および予測精度として数値化し (Table2)、mCCr と eCCr の一致度について検討した。その結果、mCCr との一致度を総合的に判断すると、(b) +0.2 補正法群が最も良好であることが明らかになった。続いて(c)Dooley 法群においても、(b) +0.2 補正法群よりやや劣るものの(a)酵素法群に優る mCCr との良好な一致性が認められた。一方、(d)Smythe 法群と(e)古久保法群では mCCr との一致度が比較的劣るため、これらの方法で SCr 補正を行っても eCCr の予測性は改善しないことが示された。また、系統的誤差と 95%一致限界の符合より、(a)酵素法群では eCCr が過大評価され、(d)Smythe 法群では eCCr が過小評価されることが判明し、多重比較検定 (Figure 2) の結果と矛盾しないものとなった。

本研究では CCr 推算に使う SCr 値の補正方法に注目したが、他にも体格による補正の有用性が報告されており、肥満患者では理想体重や補正体重を用い、痩せた患者では実際の体重を用いることが提唱されている<sup>27),61)</sup>。今回対象とした患者は、寝たきり高齢者であったが非常に痩せているわけではなく、BMI=20.1 ± 3.3 kg/m<sup>2</sup> と標準体重に近い患者が多く、中には肥満傾向の患者もいた (Table1)。それにもかかわらず、mCCr は 44.97 ± 20.72 mL/min (Figure 2) と基準値よりも低かったのは、体格差よりも筋肉量の減少が原因ではないかと予想された。

また、GFR 測定物質の違いや SCr 測定方法の違いについても注目する必要がある。海外では GFR 測定物質として放射性同位元素 (<sup>125</sup>I-iothalamate、chromium 51-ethylene diamine tetra-acetic acid (<sup>51</sup>Cr-EDTA)、<sup>99m</sup>-technetium diethyl triamine penta-acetic acid(<sup>99m</sup>Tc-DTPA)など) が主に使用されている。正確なクレアチニン測定方法として我が国では通常、酵素法が使われている。一方、海外では Jaffe 法が汎用されており、CG 式構築に使われた SCr 値は Jaffe 反応を利用して測定されたものである。Dooley ら<sup>58)</sup>や Smythe ら<sup>59)</sup>も、SCr 測定には Jaffe 法を使用している。CG 式を使う場合は、堀尾ら<sup>42)</sup>のように酵素法と Jaffe 法の SCr 測定値の差を考慮するべきである。

SCr 値 0.6 mg/dL 補正を有用としている報告<sup>66),67)</sup>には、腎機能の推定値と実

測値を見ているのではなく、薬物血中濃度の予測トラフ値と実測トラフ値の精度を薬物動態学的に比較検討したものが多い。一方、最低 SCr 値を色々なレベルに設定して腎機能を評価した研究の多くで、SCr 値の丸めは CG 式における eCCr の予測性を改善しないことが示されており<sup>59), 61), 62)</sup>、SCr 値は丸めなしで使用されるべきであると結論づけられている<sup>62), 68)</sup>。本研究においても、SCr 値を 1.0 mg/dL に丸めた (d) Smythe 法群や、男女で異なる一定値に丸めた (e) 古久保法群のような方法では、他の方法より良好な mCCr との一致性を見出すことはできなかった。

SCr 値を使って腎機能を推算する上で問題となるのは、軽度に腎機能の低下した SCr 値の低い痩せた患者であるが、長期臥床の高齢者にはそのような条件に該当する例が多い。そこで、これらの患者の腎機能を評価する際には、科学的ではないが他に適当な方法がないため、慣例的に SCr 値を 0.6 mg/dL に丸める方法 (0.6 補正) が用いられることがある。本研究により、「0.6 補正」も悪い方法ではないが、酵素法で測定した SCr 値に 0.2 mg/dL を加えて Jaffe 法に近似させた SCr 値を使った方が、eCCr と mCCr との一致性がより高いことが明らかとなった。寝たきり高齢患者の腎機能を正確に評価して薬物治療の適正化を図る上で、「酵素法 SCr 値+0.2 補正」方法は極めて簡便で有用である。

## 第2章 寝たきり高齢患者における上腕三頭筋皮脂厚を用いた腎機能推算式の作成

### 1. 緒言

長期臥床患者や栄養状態が不良で筋肉量の少ない高齢者では、クレアチニン産生が減少するため、必ずしも腎機能の低下が SCr 値に反映されず、SCr 値を基にした推算式では、腎機能が過大評価される可能性がある。SCr 値は、簡便で、安価で、しかも再現性がある優れた腎機能評価指標であるが、筋肉量に依存する。しかしながら、現在報告されている CG 式などの腎機能推算式<sup>25), 26), 28-31)</sup>には栄養指標や身体計測値などが組み込まれていないため、加齢に伴い筋肉量の低下する高齢患者にこれらの推算式を適用するには問題がある。

そこで本研究は、寝たきり高齢患者から収集した種々の身体計測データと eCCr の関連性を詳細に検討し、寝たきり高齢患者のための新規 CCr 推算式を作成することを目的とした。そして、開発した新規推算式を用いて算出した eCCr 値を 24 時間法による mCCr と比較して、新規推算式の性能を評価した。次に、どの方法が寝たきり高齢患者の腎機能の評価するのに適しているかを調べるために、CysC または様々な CCr 値を基に算出した推定糸球体濾過量 (eGFR) を比較した。さらに、得られた GFR 値を用いて日本腎臓病学会の CKD 重症度分類<sup>22)</sup>に基づき患者の病態を評価することを試みた。

### 2. 方法

#### 2. 1 対象患者

2014 年 8 月から 2016 年 7 月に鳴門山上病院に入院中の 65 歳以上の寝たきり (障害高齢者の日常生活自立度 B1 以上)<sup>63)</sup> 患者 77 人を対象とした。四肢欠損者および感染症治療中の患者は除外した。高齢者は、複数の慢性疾患を有し、多剤併用になることが多いため、疾患や併用薬による除外基準は設けなかった。

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、鳴門山上病院倫理委員会の承認を得て実施した。

## 2. 2 腎機能の評価

### 2. 2. 1 腎機能の測定

本研究では、患者の腎機能を正確に評価するために、24時間法<sup>22)</sup>により mCCr を測定した。正確な尿採取のために、全患者に膀胱留置カテーテルを挿入した。また、尿採取の信頼性を確保するために、1日の尿中クレアチニン排泄量を確認した<sup>24)</sup>。尿採取は、ある時刻に開始され、その後翌日の同時刻まで収集した。よく混和して全尿量 (mL/日) を測定し、尿中クレアチニン濃度 (UCr) (mg/dL) の測定に、その尿の一部を用いた。早朝空腹時に SCr 値を測定し、次式により mCCr を算出した。

$$\text{mCCr (mL/min)} = [\text{UCr (mg/dL)} \times \text{全尿量 (mL)}] / [\text{SCr (mg/dL)} \times 1440]$$

### 2. 2. 2 腎機能の推定

eCCr の算出には、CG 式<sup>26)</sup>を用いた。CG 式に使われる SCr 値は Jaffe 法により比色定量された値であるため、クレアチナーゼ - サルコシンオキシダーゼ - ペルオキシダーゼ法により測定された酵素法 SCr (SCr<sub>(Enz)</sub>) 値<sup>38), 39)</sup>を CG 式に適用するには、比色法である Jaffe 法の SCr 値に近似した値に換算する必要がある。そのため、堀尾と折田<sup>42)</sup>の方法に従って SCr<sub>(Enz)</sub> 値に 0.2 mg/dL を加えた Jaffe 法換算 SCr (SCr<sub>(Enz+0.2)</sub>) 値を使って、eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> を算出した。

$$\begin{aligned} \text{eCCr}_{(\text{Enz})} \text{ (mL/min)} &= [(140 - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times \text{SCr}_{(\text{Enz})} \text{ (mg/dL)}] \\ &\quad \times 0.85 \text{ (女性)} \cdots \text{(a)} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{eCCr}_{(\text{Enz}+0.2)} \text{ (mL/min)} \\ &= [(140 - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)}] / [72 \times (\text{SCr}_{(\text{Enz})} + 0.2) \text{ (mg/dL)}] \\ &\quad \times 0.85 \text{ (女性)} \cdots \text{(b)} \end{aligned}$$

### 2. 3 新規推算式の作成

mCCr を従属変数に、eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub>、血清アルブミン値、上腕三頭筋皮脂厚 (TSF)、上腕筋面積 (AMA)、骨格筋量、ヘモグロビン値、体脂肪量 (BFM) を独立変数として重回帰分析を行った。分散拡大要因 (VIF) 値で独立変数間に多重共線性が起きていないことを確認し、標準偏回帰係数 ( $\beta$ ) の絶対値より従属変数 (mCCr) への影響が大きいパラメータを選択し、新推算式 (c) および (d) を作成した。

SCr および UCr は、アクアオート カイノス CRE-II 試薬 (カイノス (株)、東京、日本) を用い、酵素法に基づいて測定した。CysC は、ネスコート GC システム C キット (アルフレッサファーマ (株)、大阪、日本) を用い、金コロイド比色法により測定した。測定装置は、それぞれ自動分析装置 AU5800 (ベックマンコールター (株)、東京、日本)、JCA-BM9130、JCA-BM8030 (日本電子 (株)、東京、日本) を用いた。

### 2. 4 身体計測法

生体インピーダンス法は、約 1 mA の人体にまったく害のない微弱な電流を流して身体の抵抗値 (インピーダンス) を測定し、身体組成を計測する方法である。骨格筋量や BFM 等の計測は、体成分分析装置 In Body S20 (インボディ・ジャパン (株)、東京、日本) を用いた。手電極は左右の第 1 と第 3 指に 4 点、左右踵の内側、外側に 4 点の計 8 点の接触型電極を取り付け、ベッドに横になった姿勢で計測した。

TSF や上腕周囲長 (AC) は、利き手ではない、麻痺のない上腕の肩峰から尺骨の肘頭までの距離の中心点で測定した。TSF や AC は、アディポメーターとインサータープ (医科学出版社 (株)、東京、日本) を用いて、同じ場所で 3 回計測した平均値を用い、次式<sup>69)</sup>により AMA を算出した。

$$AMA(\text{cm}^2) = [AC(\text{cm}) - 3.14 \times TSF(\text{mm})]^2 / (4 \times 3.14)$$

## 2. 5 GFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)推算式

以下の GFR 推算式を用いて、GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) を算出した。体表面積 (BSA) 補正には下記の DuBois 式<sup>70)</sup>を用いた。

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.007184 \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times \text{体重 (kg)}^{0.425}$$

**Equation 1:** 日本人の CysC を用いた推算式<sup>22), 32)</sup>

$$\text{eGFR}_{(\text{CysC})} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 104 \times \text{CysC (mg/L)}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢 (歳)}} \\ \times 0.929 \text{ (女性)} - 8$$

**Equation 2:** mCCr から GFR<sub>(control)</sub> を推算する式<sup>22), 25)</sup>

$$\text{GFR}_{(\text{control})} \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 0.715 \times \text{mCCr (mL/min)} \times 1.73 / \text{BSA (m}^2\text{)}$$

**Equation 3:** 日本人の GFR 推算式<sup>22), 25)</sup>

$$\text{eGFR}_{(\text{creat})} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{SCr}_{(\text{Enz})} \text{ (mg/dL)}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \\ \times 0.739 \text{ (女性)}$$

**Equation 4:** CG 式<sup>26)</sup>で SCr<sub>(Enz)</sub> を用いて計算された eCCr<sub>(Enz)</sub> を使う推算式<sup>22), 25)</sup>

$$\text{eGFR}_{(\text{CG})} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 0.789 \times \text{eCCr}_{(\text{Enz})} \text{ (mL/min)} \times 1.73 / \text{BSA (m}^2\text{)}$$

**Equation 5:** 本研究で、eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> を TSF で補正した eCCr<sub>(TSF)</sub> を使う新規推算式

$$\text{eGFR}_{(\text{TSF})} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 0.789 \times \text{eCCr}_{(\text{TSF})} \text{ (mL/min)} \times 1.73 / \text{BSA (m}^2\text{)}$$

**Equation 6:** 本研究で、eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> を BFM で補正した eCCr<sub>(BFM)</sub> を使う新規推算式

$$\text{eGFR}_{(\text{BFM})} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 0.789 \times \text{eCCr}_{(\text{BFM})} \text{ (mL/min)} \times 1.73 / \text{BSA (m}^2\text{)}$$



## 2. 6 統計解析

必要最小限のサンプルサイズは、2つの予測因子で、効果量（大）0.35、検定力80%、有意水準0.05を条件として、A-priori Sample Size Calculator for Multiple Regression software version 4.0<sup>71)</sup>を使って計算した結果、31人と算出された。

結果は、平均値±標準偏差（mean±SD）として示した。

予測性能の評価には、eCCr(y)とmCCr(x)の回帰式の切片ならびに傾きと、決定係数 $R^2$ を用いた。mCCrとeCCrとの一致度を評価するため、Bland-Altman分析<sup>64)</sup>を行った。eCCrとmCCrの差の平均を偏り（bias）あるいは系統的誤差（systemic error）とし、差の標準偏差（SD）を精密度（precision）とした。平均値±2SDを95%一致限界（95% limits of agreement）とした。eCCrとmCCrの差の平均がゼロに近いことは、高い一致性があるとみなした。eCCrの精度（accuracy）は、mCCrとeCCrとの誤差が±30%以内であった患者の割合と定義した。

異なる方法で算出したGFR（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）値を従属変数、算出方法をグループ変数として、一元配置分散分析を行ったあと、全てのペアにおける多重比較検定を行った。また、各方法で算出された患者のGFR（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）値を日本腎臓学会のCKD重症度分類<sup>22)</sup>に基づいて以下のようにステージ分類した。G1（GFR≥90：正常）、G2（GFR60～89：正常～軽度低下）、G3a（GFR45～59：軽度～中等度低下）、G3b（GFR30～44：中等度～高度低下）、G4（GFR15～29：高度低下）、G5（GFR<15：末期腎不全）。一致度は、ピアソンの $\chi^2$ 検定を用いて比較した。

危険率 $p<0.05$ を統計学的に有意と判定した。統計解析には、JMP®11.0(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

### 3. 結果

#### 3. 1 患者背景

対象患者 77 名（男性 34 名、女性 43 名）の患者背景を Table 1 に示した。骨格筋量は、男性  $17.18 \pm 2.98$  kg、女性  $12.14 \pm 2.32$  kg ( $p < 0.0001$ ) と男女間で有意な差がみられた。SCr 値は、男性  $0.89 \pm 0.44$  mg/dL、女性  $0.70 \pm 0.45$  mg/dL と、有意ではなかったが男性においてやや高い傾向が見られた ( $p = 0.06$ )。他の項目において男女差は見られなかった。

#### 3. 2 推定 CCr と実測 CCr の関係

mCCr 値を従属変数、eCCr 値を独立変数として単回帰分析を行ったところ、(a) SCr<sub>(Enz)</sub> 値を用いて算出した eCCr<sub>(Enz)</sub> 値 ( $R^2 = 0.74$ ) あるいは (b) SCr<sub>(Enz+0.2)</sub> 値を用いて算出した eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> 値 ( $R^2 = 0.72$ ) において、いずれも mCCr 値との間に有意な正の相関関係 ( $p < 0.0001$ ) が認められた (Figure 1-(a), (b))。特に、(b) SCr<sub>(Enz+0.2)</sub> 値を用いた場合に、良好な線形回帰式 ( $y = 1.07x + 1.00$ ,  $R^2 = 0.72$ ,  $p < 0.0001$ ) が得られた。

mCCr 値と eCCr 値の平均値を x 軸に、mCCr 値と eCCr 値の差を y 軸にプロットした Bland-Altman plot を Figure 2-(a), (b) に示した。(a) SCr<sub>(Enz)</sub> 値を用いた場合、差の平均は 11.6 mL/min、差の標準偏差は 15.3 mL/min であった (Table 2)。一方、(b) SCr<sub>(Enz+0.2)</sub> を使った場合では、差の平均は -3.57 mL/min、差の標準偏差は 11.1 mL/min (Table 2) と小さかったため、以降の解析は、(b) の方法で算出した eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> 値を用いることとした。

Table 1. Patient characteristics

|                                | Male<br>(Mean ± SD)       | Female<br>(Mean ± SD)     | (Mean ± SD)   | All<br>(minimum – median – maximum) |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|-------------------------------------|
| Number                         | 34                        | 43                        | 77            |                                     |
| Age (years)                    | 82.9 ± 5.75               | 83.8 ± 9.47               | 83.4 ± 0.81   | (65 – 85 – 98)                      |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )       | 18.8 ± 2.99               | 19.9 ± 3.62               | 19.4 ± 3.38   | (10.3 – 19.6 – 27.0)                |
| Alb (g/dL)                     | 2.85 ± 0.57               | 2.96 ± 0.47               | 2.91 ± 0.52   | (1.9 – 2.9 – 4.4)                   |
| SCr (mg/dL)                    | 0.89 ± 0.44 <sup>a)</sup> | 0.70 ± 0.45 <sup>a)</sup> | 0.78 ± 0.45   | (0.17 – 0.65 – 2.26)                |
| BUN (mg/dL)                    | 22.4 ± 10.5               | 23.6 ± 15.3               | 23.0 ± 13.3   | (4.3 – 20.9 – 74.1)                 |
| CysC (mg/L)                    | 1.86 ± 0.67               | 1.80 ± 0.77               | 1.82 ± 0.72   | (0.61 – 1.67 – 4.24)                |
| mCCr (mL/min)                  | 46.84 ± 21.87             | 39.77 ± 19.71             | 42.89 ± 20.86 | (6.67 – 42.42 – 97.99)              |
| eCCr <sub>(Enz)</sub> (mL/min) | 55.10 ± 24.93             | 54.07 ± 32.13             | 54.52 ± 28.99 | (10.45 – 50.64 – 169.58)            |
| TSF (mm)                       | 6.77 ± 4.44               | 7.86 ± 4.93               | 7.40 ± 4.73   | (1.0 – 6.0 – 23.0)                  |
| BFM (kg)                       | 17.21 ± 7.18              | 18.12 ± 5.44              | 17.74 ± 6.19  | (6.5 – 18.4 – 38.0)                 |
| AMA (cm <sup>2</sup> )         | 32.11 ± 8.56              | 29.85 ± 7.86              | 30.81 ± 8.19  | (6.1 – 29.9 – 51.7)                 |
| SMM (kg)                       | 17.18 ± 2.98*             | 12.14 ± 2.32*             | 14.29 ± 3.61  | (6.1 – 13.8 – 23.9)                 |

BMI, Body mass index; Alb, Serum albumin; SCr, Serum creatinine; BUN, Blood urea nitrogen; CysC, serum cystatin C; mCCr, measured creatinine clearance; eCCr<sub>(Enz)</sub>, creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault formula; TSF, triceps skinfold thickness; BFM, body fat mass; AMA, arm muscle area; SMM, skeletal muscle mass; Data expressed as mean ± standard deviation (SD). <sup>a)</sup>p=0.06, \*p<0.0001

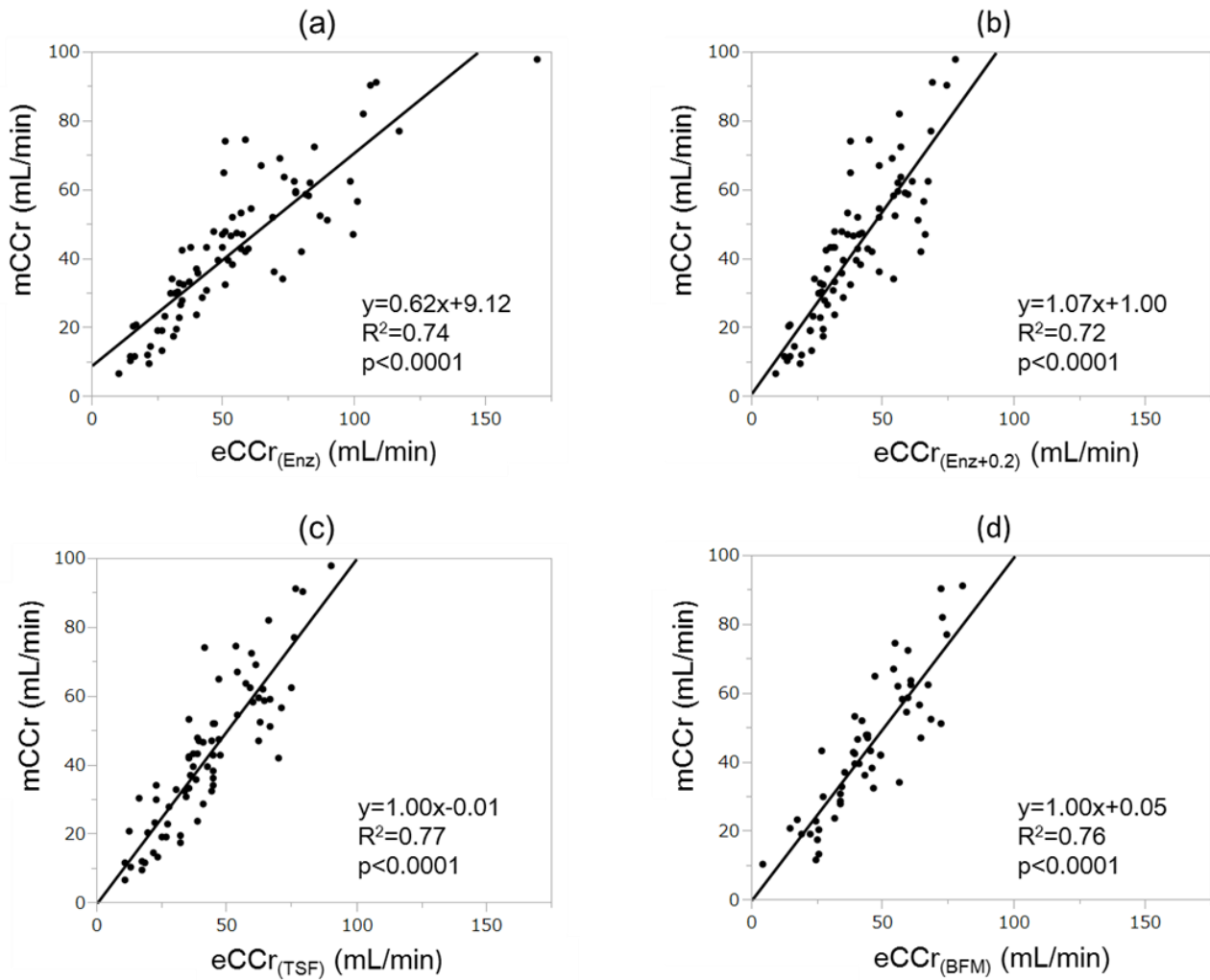


Figure 1. Correlation between mCCr and eCCr values obtained by different methods.

(a)  $eCCr_{(Enz)}$  was calculated using the  $SCr_{(Enz)}$  value determined by the enzymatic method; (b)  $eCCr_{(Enz+0.2)}$  was calculated using the  $SCr_{(Enz+0.2)}$  value obtained by adding 0.2mg/dL to the  $SCr_{(Enz)}$  value; (c)  $eCCr_{(TSF)}$  was corrected  $eCCr_{(Enz+0.2)}$  with triceps skinfold thickness (TSF); (d)  $eCCr_{(BFM)}$  was corrected  $eCCr_{(Enz+0.2)}$  with body fat mass (BFM). Solid lines represent the line of identity.

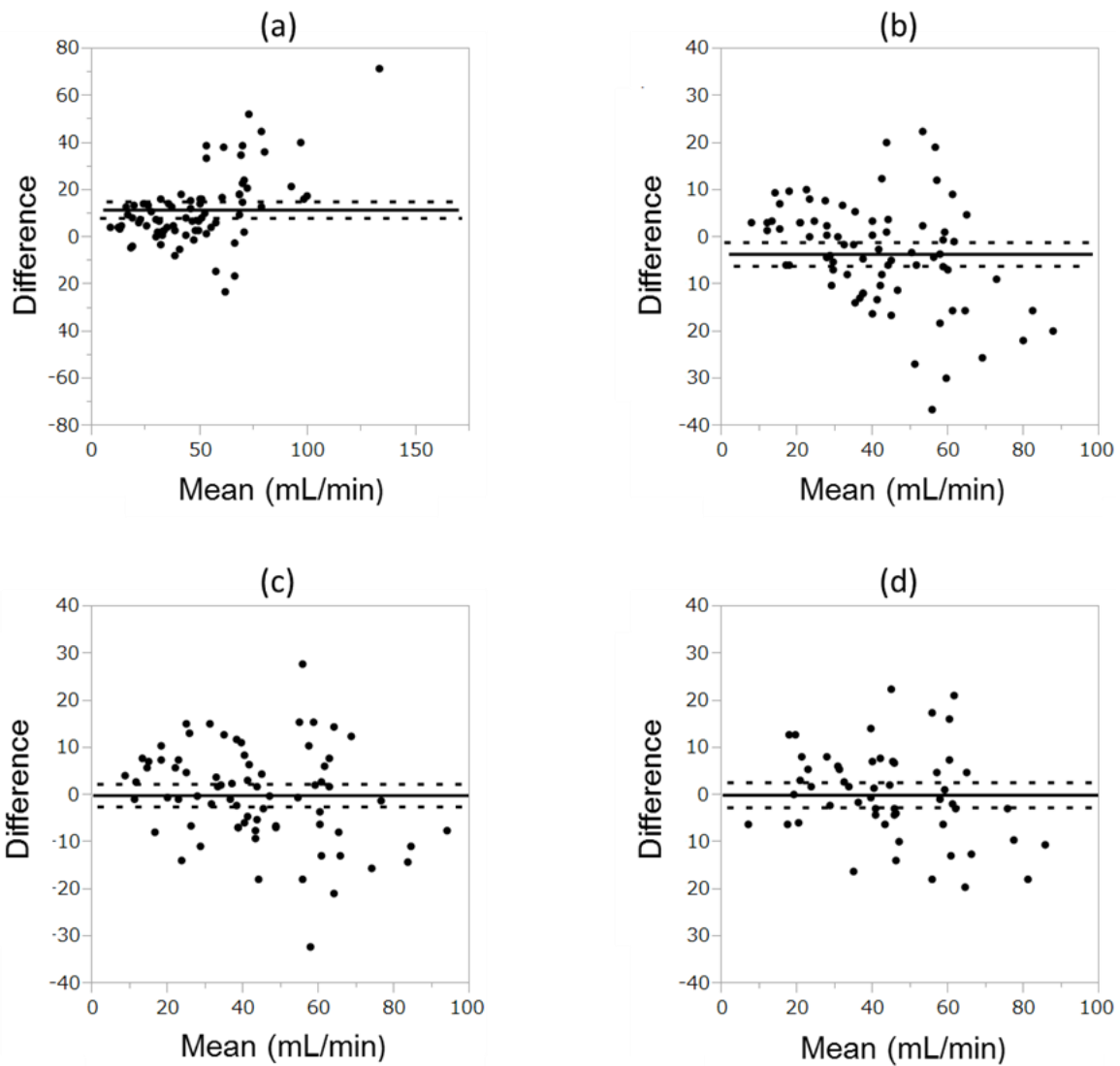


Figure 2. Bland-Altman plots showing the differences between mCCr and eCCr values obtained by different methods.

(a)  $eCCr_{(Enz)}$  was calculated using the  $SCr_{(Enz)}$  values determined by the enzymatic method; (b)  $eCCr_{(Enz+0.2)}$  was calculated using the  $SCr_{(Enz+0.2)}$  value obtained by adding 0.2mg/dL to the  $SCr_{(Enz)}$  value; (c)  $eCCr_{(TSF)}$  was corrected  $eCCr_{(Enz+0.2)}$  with triceps skinfold thickness (TSF); (d)  $eCCr_{(BFM)}$  was corrected  $eCCr_{(Enz+0.2)}$  with body fat mass (BFM). The solid line indicates the mean difference, and the dashed lines depict the upper and lower 95% limits of agreement.

Table 2. Mean difference between mCCr and eCCr values and accuracy of the eCCr measurement in the Bland-Altman analysis

| Equations                 | Mean of difference $\pm$ SD<br>(mL/min) | 95% limits of agreement<br>(mL/min) | Accuracy within 30%<br>(%) |
|---------------------------|---|-------------------------------------|----------------------------|
| eCCr <sub>(Enz)</sub>     | 11.6 $\pm$ 15.3                         | 8.16 – 15.1                         | 71.4                       |
| eCCr <sub>(Enz+0.2)</sub> | -3.57 $\pm$ 11.1                        | -6.08 – -1.05                       | 70.1                       |
| eCCr <sub>(TSF)</sub>     | -0.087 $\pm$ 10.2                       | -2.47 – 2.30                        | 75.3                       |
| eCCr <sub>(BFM)</sub>     | 0.015 $\pm$ 9.7                         | -2.63 – 2.66                        | 77.8                       |

mCCr, measured creatinine clearance; eCCr, estimated creatinine clearance.

In the Bland-Altman analysis, the accuracy of the eCCr measurement was defined as the percentage of patients with eCCr values within  $\pm 30\%$  of the mCCr values. Data expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD).

### 3. 3 新規推算式の作成

mCCr 値を従属変数、eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub>、血清アルブミン値、TSF、AMA、骨格筋量、ヘモグロビン値およびBFMを独立変数として重回帰分析を行った。その結果、mCCr 値は、eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub>、BFM、TSF および血清アルブミン値との間に有意な関連が認められた (Table 3)。VIF 値が低値 (VIF < 2.0) で多重共線性が起きていないことを確認し、標準偏回帰係数 ( $\beta$ ) の絶対値が大きく ( $\beta > 0.2$ )、かつ統計学的に有意な独立変数を選択した (Table 3)。これらの条件で重回帰分析により CCr 値を予測するため、独立変数として eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> ( $\beta = 0.98$ )、TSF ( $\beta = -0.24$ ) および BFM ( $\beta = -0.25$ ) を選択した。TSF と BFM の測定値は両方とも体脂肪の指標であるため、eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> と TSF または BFM のいずれかを用いた下記の CCr 予測式を得た。

$$\begin{aligned} \text{eCCr (mL/min)} &= 5.75 + 1.11 \times \text{eCCr}_{(\text{Enz}+0.2)} - 0.93 \times \text{TSF (mm)} \\ n &= 73, R^2 = 0.768, s = 10.4, F = 116.0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{eCCr (mL/min)} &= 16.5 + 1.14 \times \text{eCCr}_{(\text{Enz}+0.2)} - 1.08 \times \text{BFM (kg)} \\ n &= 54, R^2 = 0.761, s = 9.89, F = 81.3 \end{aligned}$$

これら 2 つの CCr 予測式を、新規 CCr 推算式 (c) (d) とした。

$$\text{eCCr}_{(\text{TSF})} \text{ (mL/min)} = 5.75 + 1.11 \times \text{eCCr}_{(\text{Enz}+0.2)} - 0.93 \times \text{TSF (mm)} \quad \dots (c)$$

$$\text{eCCr}_{(\text{BFM})} \text{ (mL/min)} = 16.5 + 1.14 \times \text{eCCr}_{(\text{Enz}+0.2)} - 1.08 \times \text{BFM (kg)} \quad \dots (d)$$

Table 3. Relationship between mCCr and various factors: multiple regression analysis

| Independent variables     | Partial correlation coefficient ( $\beta$ ) | 95% CI        | VIF  | p value |
|---------------------------|---|---------------|------|---------|
| eCCr <sub>(Enz+0.2)</sub> | 0.98  | 1.00 - 1.39   | 1.58 | <0.0001 |
| BFM                       | -0.25                                       | -1.40 - -0.28 | 1.77 | 0.0041  |
| TSF                       | -0.24                                       | -1.70 - -0.32 | 1.69 | 0.0052  |
| Alb                       | 0.15  | 0.05 - 13.7   | 1.39 | 0.048   |
| AMA                       | -0.077                                      | -0.62 - 0.23  | 1.8  | 0.37    |
| Hb                        | 0.057                                       | -1.51 - 3.06  | 1.77 | 0.50    |
| SMM                       | 0.054                                       | -0.55 - 1.14  | 1.45 | 0.48    |

CI, confidence interval; VIF, variance inflation factor; eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub>, creatinine clearance estimated using the Cockcroft-Gault formula with SCr which was added 0.2mg/dL to the enzymatically measured value; BFM, body fat mass; TSF, triceps skinfold thickness; Alb, serum albumin; AMA, arm muscle area; Hb, hemoglobin value; SMM, skeletal muscle mass.

### 3. 4 新規推算式の精度

従属変数 mCCr 値と独立変数 eCCr<sub>(TSF)</sub> 値および eCCr<sub>(BFM)</sub> 値との間の単回帰分析の結果、決定係数  $R^2$  は、それぞれ 0.77 と 0.76 であった。また、eCCr<sub>(TSF)</sub> 値と eCCr<sub>(BFM)</sub> 値は、mCCr 値との間に有意な正の相関関係 ( $p < 0.0001$ ) が認められた (Figure 1-(c), (d))。

mCCr 値と eCCr<sub>(TSF)</sub> 値または eCCr<sub>(BFM)</sub> 値の Bland-Altman plot を Figure 2-(c), (d) に示した。また、分析結果を Table 2 にまとめた。eCCr<sub>(TSF)</sub> 値において、差の平均は -0.087 mL/min、差の標準偏差は 10.2 mL/min であった。また、eCCr<sub>(BFM)</sub> 値においては、差の平均が 0.015 mL/min、差の標準偏差は 9.70 mL/min となり、いずれも eCCr<sub>(Enz)</sub> または eCCr<sub>(Enz+0.2)</sub> の場合より小さかった。

eCCr の精度 (accuracy) を mCCr 値と eCCr 値との誤差が  $\pm 30\%$  以内であった



患者の割合と定義して、4つの群を相対的に比較した。その結果、精度は、 $eCCr_{(BFM)}$ で77.8%と最も高く、続いて  $eCCr_{(TSF)}$  で75.3%であった。これらに比べて、 $eCCr_{(Enz)}$  と  $eCCr_{(Enz+0.2)}$  の精度は、それぞれ71.4%と70.1%と低かった (Table 2)。

### 3. 5 CCr 平均値の比較

方法で述べた Equation 1 から Equation 6 の GFR 推算式を用いて、各患者の CysC または様々な CCr 値を基に推算 GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 値を求めた。Horio らは、CysC に基づく eGFR ( $eGFR_{(CysC)}$ ) は、イヌリン腎クリアランスを用いて測定された GFR と適合性があることを報告した<sup>32)</sup>。本研究では、イヌリンクリアランスを測定することができなかつたので、腎機能の指標として  $eGFR_{(CysC)}$  を用いることとし、mCCr 値から得られた  $GFR_{(control)}$  値、および SCr 値に基づく eCCr 値から算出した4種類の eGFR 値を比較し、どの方法が寝たきり高齢患者の腎機能を決定するのに適しているかを調べた。

Figure 3 に、6つの eGFR 群における GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 値の分布を表す箱ひげ図を示した。GFR 推算方法をグループ変数、GFR 値を従属変数として、一元配置分散分析を行った結果、群間に有意な差が認められた。

さらに、どの群間に差があるかを調べるために、Steel-Dwass 法を用いて、ノンパラメトリック多重比較検定を行った。その結果、 $eGFR_{(CysC)}$  群と  $GFR_{(control)}$  群との間に、有意な差は認められなかつた。 $eGFR_{(creat)}$  群の平均値は、他のすべての群の平均値より有意に高かつた ( $p < 0.05$ )。また、 $GFR_{(control)}$  群と  $eGFR_{(TSF)}$  群、 $GFR_{(control)}$  群と  $eGFR_{(BFM)}$  群、および  $eGFR_{(TSF)}$  群と  $eGFR_{(BFM)}$  群の間には、いずれも有意な差は認められなかつた (Figure 3)。

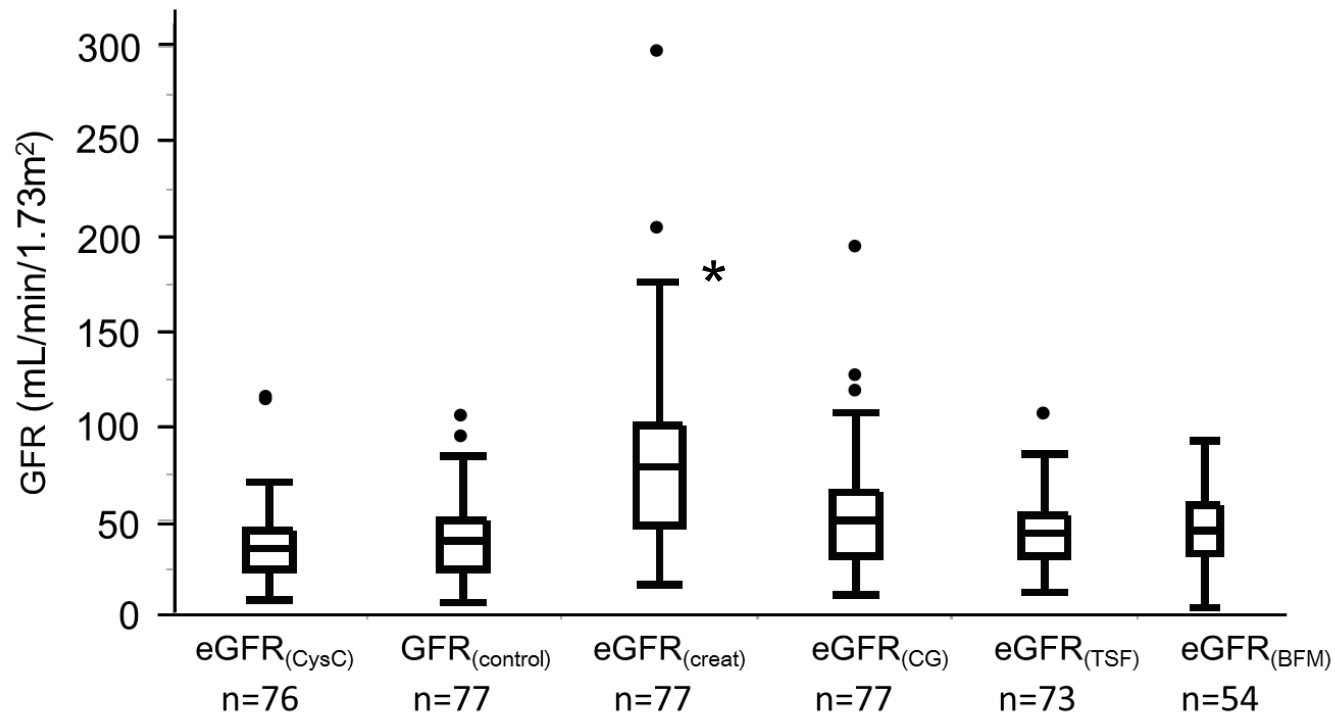


Figure 3. Box-and-whisker plots of  $GFR_{(control)}$  and eGFR values obtained by different methods.

The equations to estimate GFR values were described in the methods.  $eGFR_{(CysC)}$ , based on the Japanese estimation formula using CysC;  $GFR_{(control)}$ , based on the mCCr value;  $eGFR_{(creat)}$ , based on the Japanese GFR estimation formula;  $eGFR_{(CG)}$ , based on  $eCCr_{(Enz)}$  estimated by the Cockcroft-Gault formula with enzymatic SCr;  $eGFR_{(TSF)}$ , based on  $eCCr_{(TSF)}$ ;  $eGFR_{(BFM)}$ , based on  $eCCr_{(BFM)}$ . The box-and-whisker plots represent the medians and interquartile ranges. Medians are indicated by the lines inside the boxes. Boxes indicate the interquartile range. Whiskers indicate the maximum and minimum values. Data were analyzed by one-way ANOVA followed by the Steel-Dwass test. A significant difference ( $p < 0.05$ ) was observed between the  $eGFR_{(creat)}$  group and all other groups. No significant differences were observed between other groups. \* $p < 0.05$

### 3. 6 CKD 重症度分類による予測精度の評価

得られた GFR (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) をもとに、患者の腎機能障害の程度を日本腎臓学会の CKD 重症度分類<sup>22)</sup>に基づいてステージ分類し、ピアソンの  $\chi^2$  検定により、一致度を比較し、その結果を Figure 4 に示した。

患者の腎機能を評価するために eGFR<sub>(cysC)</sub> 値を使用した場合、正常またはほぼ正常な腎機能を有する患者はわずか 6 人 (7.9%) であったのに対して、71 人 (92.1%) においては中等度以上の腎機能低下が認められた。詳細には、G1 が 2 人 (2.6%)、G2 が 4 人 (5.3%)、G3a が 11 人 (14.5%)、G3b が 30 人 (39.5%)、G4 が 24 人 (31.6%)、G5 が 5 人 (6.6%) であった。また、24 時間法に基づく mCCr 値から求めた GFR<sub>(control)</sub> を用いた場合、G1 が 2 人 (2.6%)、G2 が 8 人 (10.4%)、G3a が 19 人 (24.7%)、G3b が 22 人 (28.6%)、G4 が 18 人 (23.4%)、G5 が 8 人 (10.4%) と分類された。eGFR<sub>(cysC)</sub> 群および GFR<sub>(control)</sub> 群において、CKD 重症度分類のパターンは両群間で有意に異なることが示された。したがって、GFR<sub>(control)</sub> を対照として、SCr 値に基づく eCCr 値を用いて算出した他の 4 つの eGFR 群の分類パターンを比較することとした。日本腎臓学会 CKD ガイド<sup>22)</sup>で推奨されている eGFR<sub>(creaT)</sub> 値で評価すると、患者の 60%以上が G1 (37.7%) および G2 (26.0%) に分類され、実際には腎機能が悪いにも関わらず正常またはほぼ正常であると判断された。対照的に、GFR<sub>(control)</sub> を用いた場合、患者の 13%が G1 および G2 に分類され、eGFR<sub>(creaT)</sub> 群の約 1/5 に相当することが示された。eGFR<sub>(CG)</sub> 群では、G1 および G2 がそれぞれ 11.7%および 19.5%であったため、正常範囲内に分類された患者の割合は、GFR<sub>(control)</sub> 群の割合よりも高かった。これに対して、本研究で開発した新規 CCr 推算式から算出した eGFR<sub>(TSF)</sub> 群 (p=0.640) または eGFR<sub>(BFM)</sub> 群 (p=0.406) では、GFR<sub>(control)</sub> 群における分類パターンと有意な差は認められなかった。

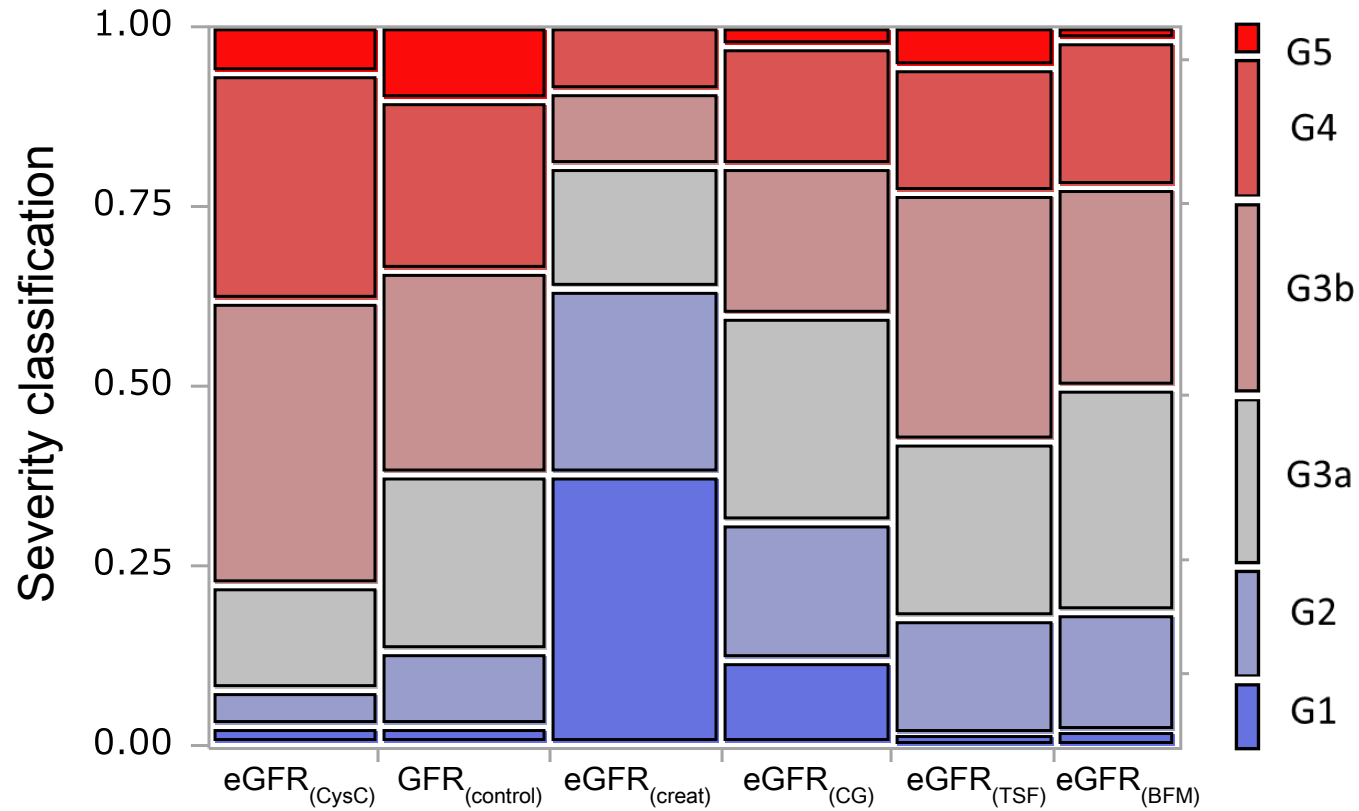


Figure 4. Contingency analysis of chronic kidney disease severity by GFR value.

The GFR values were estimated by the equations described in the methods. GFR stages: descriptions and range (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) were according to the Japanese Society of Nephrology CKD severity classification as follows, G1: GFR ≥ 90, G2: GFR 60~89, G3a: GFR 45~59, G3b: GFR 30~44, G4: GFR 15~29, G5: GFR < 15. To enhance the interpretability of the results, a Pearson Chi square analysis was used. Mosaic plots shows that the eGFR<sub>(TSF)</sub> or eGFR<sub>(BFM)</sub> group were most similar to the classification patterns observed for the GFR<sub>(control)</sub> group.

#### 4. 考察

通常、腎機能の指標として SCr 値が用いられるが、特に、高齢者では SCr 値による腎機能評価の信頼性が低い。SCr 値は筋肉量に依存し、食事や栄養状態などの影響を受けるが、CG 式には栄養指標や身体計測値などが組み込まれていない。そのため、例えばサルコペニアのある高齢者では、筋肉量に関連するパラメータを加えることにより SCr 値に基づく推算式の精度が向上するのではないかと考えられた。そこで本研究では、寝たきり高齢患者において、日常診療で得られる臨床検査値や身体計測値を用いて CG 式を補正した新しい CCr 推算式を開発し、その有用性について検討した。

本研究では、正確な骨格筋量や BFM を計測するために In Body S20 を用いた。しかし、In Body S20 は高価なため、限られた医療機関や施設にしか導入されておらず、日常診療や高齢者施設で気軽に使用するのには難しい。また、手軽に測定できる体組成計・体脂肪計でも、被験者が器械本体に乗ったり、電極を握る必要があるため、寝たきり患者に使用するのには困難である。そこで、本研究では、骨格筋量や BFM の代わりに、高齢者の栄養状態を評価する目的で臨床栄養士が日常的に計測している TSF や AMA などの身体計測指標で代用できるかどうかについても検討した。

本研究において、CG 式を用いて eCCr 値を算出する際、酵素法 SCr<sub>(Enz)</sub> 値よりも、SCr<sub>(Enz+0.2)</sub> 値を使った方が、eCCr 値と mCCr 値の一致度が高いことが示された (Figure 1、Figure 2、Table 2)。この結果は堀尾と折田の報告<sup>42)</sup>と一致していた。重回帰分析の結果、mCCr 値は、筋肉量を反映した AMA や骨格筋量とは有意な関連が見られず、体脂肪の指標となる TSF や BFM と強い関連が見られた (Table 3)。その結果、TSF と BFM を用いて CG 式を補正した新しい CCr 推算式が得られ、これらの式から推算した eCCr<sub>(TSF)</sub> 値と eCCr<sub>(BFM)</sub> 値の予測性は良好であった。さらに、Bland-Altman 分析の結果、eCCr<sub>(TSF)</sub> および eCCr<sub>(BFM)</sub> は mCCr との良好な一致性が確認された (Figure 2、Table 3)。一般的に、腎排泄型薬剤を使用する場合、添付文書に記載されている CCr 値に応じて患者個々の薬物投与量を調節する必要があるため、eCCr<sub>(TSF)</sub> 値および eCCr<sub>(BFM)</sub> 値は薬物投与量の調節に有用である。

さらに、多重比較検定では、GFR<sub>(control)</sub> 群と eGFR<sub>(TSF)</sub> 群または eGFR<sub>(BFM)</sub> 群の間、

eGFR<sub>(TSF)</sub>群と eGFR<sub>(BFM)</sub>群の間には、いずれも有意な差は認められなかった (Figure 3)。したがって、寝たきり患者から生体インピーダンス法による正確な BFM を測定できない場合には、身体計測 TSF 値による代替が十分に可能であることが明らかになった。さらに、高い TSF 値は腎機能が低下した患者に観られる浮腫を反映するものではないことも示唆された。

これまでに、eGFR<sub>(CysC)</sub> 値とイヌリンによる実測 GFR 値は、近似していることが報告されている<sup>32)</sup>。日本腎臓学会 CKD 重症度分類<sup>22)</sup>に基づき患者の腎障害の程度をステージ分類した結果、イヌリンに近似している eGFR<sub>(CysC)</sub> 群と mCCr から算出した GFR<sub>(control)</sub>群の分類パターンには、差が認められなかったことから、GFR<sub>(control)</sub>群を対照に、他の方法を比較した。その結果、通常 CKD 重症度分類に使用される eGFR<sub>(creat)</sub> 群では、患者の 6 割が G1~G2 に分類され、他の方法による分類パターンと比べて、明らかに実際より腎機能が高く判定された。したがって、eGFR<sub>(creat)</sub> 値に基づく分類は、寝たきり高齢患者には適さないことが明らかになった。また、eGFR<sub>(CG)</sub> 群においても、eGFR<sub>(creat)</sub> 群ほどではないが、GFR<sub>(control)</sub> 群に比べて正常範囲に分類される患者が多かった。即ち、eGFR<sub>(creat)</sub> 群と eGFR<sub>(CG)</sub> 群では、患者の腎機能が実際よりも過大評価され、CKD 重症度が軽度に誤分類されることが多いことが明らかになった。したがって、これらの値を腎機能障害の指標とすることは、治療介入の遅れや常用量の薬物が使われることになり、患者の不利益につながる恐れがある。一方、eGFR<sub>(TSF)</sub>群および eGFR<sub>(BFM)</sub>群では、GFR<sub>(control)</sub>群と類似した分類パターンが得られた。また、eGFR<sub>(CysC)</sub> 群、GFR<sub>(control)</sub> 群および eGFR<sub>(TSF)</sub>群の分類パターンには、群間で有意な差が見られなかった。したがって、日常的な測定が困難な CysC や mCCr の代わりに、TSF を用いた新規推算式は、寝たきり高齢患者において、腎機能評価の代替となり得ることが示された (Figure 4)。

寝たきり高齢患者において検討した本研究では、mCCr は筋肉量よりも体脂肪量の指標である TSF や BFM と関連が見られた。この理由として、加齢や疾患の程度、身体活動量の低下、栄養状態の違い、および体脂肪量の増加<sup>72)</sup> (脂肪組織の割合の増加) などが、複合的に影響し合っているためではないかと考えられる。また、今回の結果は、体脂肪が腎機能低下と関連していることを示唆した報告<sup>73)-76)</sup>と矛盾しないものとなった。

以上の研究結果より、下記の TSF を用いた新規推算式を「Naruto 式」と命名した。

$$\begin{aligned} eCCr_{(Naruto)} \text{ (mL/min)} \\ = 5.75 + 1.11 \times [(140 - \text{年齢(歳)}) \times \text{体重(kg)}] / [72 \times (\text{SCr}_{(Enz)} + 0.2) \text{ (mg/dL)}] \\ \times 0.85 \text{ (女性)} - 0.93 \times \text{TSF (mm)} \end{aligned}$$

$$eGFR_{(Naruto)} \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 0.789 \times eCCr_{(Naruto)} \text{ (mg/dL)} \times 1.73 / \text{BSA (m}^2\text{)}$$

この「Naruto 式」は、日常診療における臨床検査項目や身体計測値から構成されているため、容易に  $eCCr_{(Naruto)}$  値を算出することができる。また、この値をもとに推算した  $eGFR_{(Naruto)}$  は、CKD 重症度分類においてイヌリンに近似している  $eGFR_{(CysC)}$  や、 $mCCr$  より算出した  $GFR_{(control)}$  に相当する分類パターンを導くことが証明された。「Naruto 式」は、特にエビデンスの少ない寝たきり高齢患者の腎機能を、特殊な機器を使わず、低コストで、比較的正確に評価できることが示されたことから、薬物治療の適正化を図る上で極めて有用であり、臨床への応用が期待される。

本研究の限界として、単一の高齢者施設での結果であること、また併用薬や病歴が考慮されなかったことが挙げられる。また、本研究ではイヌリンクリアランスを測定することができなかつたため、 $mCCr$  と  $eGFR_{(CysC)}$  を腎機能の指標とした。しかしながら、 $mCCr$  値とイヌリンクリアランス値には、大きな差があり補正が必要であることが報告されており<sup>23), 25), 42)</sup>、高齢者やサルコペニアのある高齢者での補正方法も確立していない<sup>77)</sup>。また、腎機能が悪化するほど、 $mCCr$  値とイヌリンクリアランス値の乖離が大きくなることも報告されている<sup>23), 25), 78)</sup>。さらに、 $mCCr$  式中には  $SCr$  値が含まれているため、 $SCr$  値の低い寝たきり高齢患者では  $mCCr$  自体が過大評価される可能性がある。新規推算式にも  $SCr$  値が含まれるため、この  $SCr$  値関連の問題は解決されていない。したがって、今後より多くの施設や患者での、さらなる検証が必要であると考えている。

## 総括

高齢者への薬物治療においては、加齢に伴う身体機能の低下や生理機能の変化を考慮した薬学的ケアが重要である。なかでも、加齢に伴う腎機能の低下は個人差が大きいいため、患者個々に腎機能を評価し、処方設計する必要がある。薬物治療において、腎機能の過大評価は薬物有害事象をもたらす、過小評価は治療のタイミングを失うことに繋がる可能性がある。そのため、正確な腎機能評価は、有効で安全な薬物療法を行うために必須である。しかしながら、これまで、CG 式により算出した eCCr 値が実際の腎機能を反映していないと考えられる場合の明確な対処法や目安になるものはなく、医師の経験や薬物血中濃度測定に頼るところが大きかった。さらに、高齢者のみを対象とした薬物動態の検討は少なく、添付文書の多くは、健常成人に投与した薬物動態を参考に常用量が決められている。そのため、臨床現場では、添付文書などに記載されている健常成人のデータを高齢者に読みかえる必要がある。

本研究では、寝たきり高齢者の腎機能を、臨床で日常的に測定している臨床検査値と身体計測データを使って、CG 式を補正し、簡便に、かつ正確に評価する方法の開発を試みた。

### 1. 寝たきり高齢患者の腎機能を評価するための血清クレアチニン値の補正方法に関する検討

我が国では、酵素法により測定された SCr 値を基にした eGFR や CG 式により算出した eCCr が腎機能の指標として使用されている。しかし、SCr 値は筋肉量に依存すること、CG 式は、外国人母集団のデータに基づき、Jaffe 法により比色法で測定された SCr 値を用いて作成されているなどの問題がある。これらの問題点に対処するため、これまで SCr 値に対する様々な補正プロトコルが提案されている。本研究の目的は、寝たきり高齢患者を対象に、24 時間法による mCCr と比較して、eCCr を算出する最も精度の高い SCr 補正方法を決定することである。



2014年8月から2015年5月に鳴門山上病院入院中の65歳以上の患者を対象に、mCCrを測定した。次の(a)～(e)の方法で求めたSCr値を基にCG式からeCCrを算出し、mCCrと比較した。(a)酵素法で測定したSCr値、(b)+0.2補正法：酵素法SCr値に0.2 mg/dLを加えてJaffe法に換算したSCr値、(c)Dooley法：SCr値<0.06 mmol/Lの場合0.06 mmol/Lに補正、(d)Smythe法：SCr値<1.0 mg/dLの場合1.0 mg/dLに補正、(e)古久保法：男性はSCr値<0.8 mg/dLの場合0.8 mg/dLに、女性はSCr値<0.6 mg/dLの場合0.6 mg/dLに補正した。

Dunnett検定により比較した結果、(a)群と(d)群においてmCCrとの間に各々有意な差( $p < 0.05$ )が認められた。Bland-Altman分析を行った結果、(b)群、(c)群および(e)群において、eCCrとmCCrとの間に良好な一致性が認められた。予測精度は、(b)群で75.6%と最も高く、続いて(c)群で71.1%であった。

異なる補正方法によるeCCrとmCCrとを比較した結果、酵素法で測定したSCr値に0.2 mg/dLを加えてJaffe法に換算したSCr値を使った方が、eCCrとmCCrとの一致性がより高いことが明らかとなった。

## 2. 寝たきり高齢患者における上腕三頭筋皮脂厚を用いた腎機能推算式の作成

現在報告されている腎機能推算式には筋肉量が組み込まれていないため、加齢に伴い筋肉量の低下する高齢患者に、SCr値を基にした推算式を適用するには問題がある。本研究の目的は、寝たきり高齢患者において、筋肉量をはじめとする種々の身体計測データを用いた新規推算式を作成し、その有用性を評価することである。

2014年8月から2016年7月に鳴門山上病院入院中の65歳以上の患者を対象に、24時間法によりmCCrを測定し、骨格筋量、体脂肪量(BFM)、上腕三頭筋皮脂厚(TSF)、上腕周囲長等の身体計測値を収集した。

重回帰分析の結果、mCCrは上腕筋面積や骨格筋量とは有意な関連が見られなかったが、TSFやBFMと強い関連が見られた。そこで、酵素法SCr<sub>(Enz)</sub>値に0.2 mg/dLを加えてJaffe法に近似させたSCr<sub>(Enz+0.2)</sub>値と、身体計測値TSFあるいはBFMでCG式を補正することにより、新CCr推算式を構築することに成功した。算出したeCCr<sub>(TSF)</sub>値やeCCr<sub>(BFM)</sub>値を用いることによって、元のCG式より正確に

患者の腎機能を評価できることが明らかとなった。さらに、 $eGFR(mL/min/1.73m^2)$  値を用いて日本腎臓学会 CKD 重症度分類に基づき患者の腎機能をステージ分類した結果、 $eGFR_{(TSF)}$  群と  $eGFR_{(BFM)}$  群では、 $mCCr$  より算出した  $GFR_{(control)}$  群とほぼ同様の分類パターンが得られた。一方、通常診療において患者の CKD 重症度分類に使用される  $eGFR_{(creat)}$  群では、実際より腎機能が高く判定されることが判った。また、 $eGFR_{(TSF)}$  群と  $eGFR_{(BFM)}$  群の両群では同等の結果が導かれたため、生体インピーダンス法による正確な BFM が測定できない場合、TSF 値を用いた  $eCCr_{(TSF)}$  は腎機能評価の代替となり得ることが示された。我々は、特に、日常的に計測される TSF を用いた  $eCCr$  推算式を「Naruto 式」と命名した。

ここ数年で薬剤師の職能は大きく拡大し、薬剤師の活動する場も病棟や外来等広範囲にわたるようになり、患者の薬物療法における有効性と安全性の確保、特に副作用防止における薬剤師の責任は益々重大になっている。本研究において新しく構築された寝たきり高齢患者の  $eCCr$  を推算するための「Naruto 式」を利用することで、特にエビデンスの少ない寝たきり高齢者の腎機能をより正確に把握することが可能になった。また、日常診療で得られる  $SCr_{(Enz+0.2)}$  値と TSF を使うこの式を用いた  $eCCr_{(Naruto)}$  値および  $eGFR_{(Naruto)}$  値の算出は、測定用の高価な特殊設備や追加コストの要らない極めて簡便で容易な腎機能評価方法である。そのため、この式の臨床への適用は、日々の外来診療や介護施設等においても、薬剤師はじめ医療関係者による高齢者の薬物療法の適正化に役立つことが期待され、薬剤性腎障害防止の観点からも極めて有意義であると考えられる。

## 謝辞

終わりに臨み、本研究の機会を賜り、終始懇切なるご指導、ご鞭撻を賜りました徳島大学大学院 医歯薬学研究部 山内 あい子 教授に衷心より感謝し厚く御礼申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、良き理解者としてご指導、ご討論していただきました徳島大学大学院 医歯薬学研究部 佐藤 陽一 准教授に深く感謝申し上げます。

また、本研究を遂行するにあたり、ご協力いただきました、武庫川女子大学 松尾 善美 教授、ならびに、徳島文理大学保健福祉学部理学療法科 柳澤 幸夫 准教授に厚くお礼を申し上げます。

また、本研究を遂行するにあたり、様々なご支援、ご協力いただきました、医療法人久仁会鳴門山上病院 薬剤科の皆様にも深く感謝いたします。

最後に、博士課程に進学する機会を与えてくださり、不断の経済的、精神的援助を送り続けてくれました家族に心より感謝致します。

## 引用文献

- 1)内閣府 平成 29 年版高齢社会白書, “高齢化の状況”,  
[http://www8.cao.go.jp/kourei/w-hitepaper/w2017/gaiyou/29pdf\\_indexg.html](http://www8.cao.go.jp/kourei/w-hitepaper/w2017/gaiyou/29pdf_indexg.html), accessed on January 4, 2018
- 2)総務省統計局・政策統括官・統計研修所, 第2章 人口・世帯  
<http://www.stat.go.jp/data/nihon/02.htm>, accessed on January 4, 2018
- 3)Light JM, Grigsby JS, Bligh MC, Aging and heterogeneity: genetics, social structure, and personality, *The Gerontologist*, 1996, 36, 165-173.
- 4)Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA, Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept, *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55, 780-791.
- 5)Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS, Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study, *Ann Intern Med*, 2007, 147, 156-164.
- 6)Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B, Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study, *Lancet*, 2012, 380, 37-43.
- 7)Tulner LR, Frankfort SV, Gijsen GJ, van Campen JP, Koks CH, Beijnen JH, Drug-drug interactions in a geriatric outpatient cohort: prevalence and relevance, *Drugs & aging*, 2008, 25, 343-355.
- 8)Scott IA, Guyatt GH, Cautionary tales in the interpretation of clinical studies involving older persons, *Arch Intern Med*, 2010, 170, 587-595.
- 9)Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, Kaplan SH, Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study, *Ann Intern Med*, 2009, 151, 854-860.
- 10)日本老年医学会, “高齢者に対する適切な医療提供の指針”

[https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/geriatric\\_care\\_GL.pdf](https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/proposal/pdf/geriatric_care_GL.pdf),

accessed on January 4, 2018

- 11) Tinetti ME, Bogardus ST, Jr., Agostini JV, Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions, *N Engl J Med*, 2004, 351, 2870-2874.
- 12) Akishita M, Teramoto S, Arai H, Mizukami K, Morimoto S, Toba K, Incidence of adverse drug reactions in geriatric wards of university hospitals, *日本老年医学会雑誌*, 2004, 41, 303-306.
- 13) Kojima T, Akishita M, Nakamura T, Nomura K, Ogawa S, Iijima K, Eto M, Ouchi Y, Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients, *Geriatrics & gerontology international*, 2012, 12, 425-430.
- 14) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 江頭正人, 金承範, 阿古潤哉, 寺本信嗣, 長瀬隆英, 長野宏一朗, 須藤紀子, 吉栖正雄, 難波吉雄, 松瀬健, 大内尉義, 薬剤起因性疾患, *日本老年医学会雑誌*, 1999, 36, 181-185.
- 15) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, Ouchi Y, Factors associated with prolonged hospital stay in a geriatric ward of a university hospital in Japan, *Journal of the American Geriatrics Society*, 2012, 60, 1190-1191.
- 16) 日本老年医学会 編, “高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015”, メジカルビュー社, 東京, 2015, pp12-16.
- 17) 厚生労働省 平成28年社会医療診療行為別統計,  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa16/>,  
accessed on January 4, 2018
- 18) Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA, Reconsidering medication appropriateness for patients late in life, *Arch Intern Med*, 2006, 166, 605-609.
- 19) Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW, Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting, *JAMA*, 2003, 289, 1107-1116.

- 20) Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 5, CD008165.
- 21) 今井圓裕, 堀尾勝, 診断へのアプローチ 腎機能の評価, 日本内科学会雑誌, 2008, 97, 13-20.
- 22) 日本腎臓学会 編, "CKD診療ガイド2012", 東京医学社, 東京, 2012.
- 23) 折田義正, 下條文武, 坂爪実, 椎貝達夫, 前田益孝, 今井圓裕, 藤井健, 遠藤正之, 神出毅一郎, 羽田勝計, 杉本俊郎, 菱田明, 高橋聡, 細谷龍男, 山本裕康, 洞和彦, 岡田洋一, 保坂成俊, 小口智雅, 神應裕, 西尾康英, 矢野新太郎, 相川一男, 安井聖, イヌリンクリアランスを用いた糸球体濾過量の評価ークリアチンクリアランスとの比較ー, 日本腎臓学会誌, 2005, 47, 804-812.
- 24) Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, Hashimoto T, A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen, *Journal of human hypertension*, 2002, 16, 97-103.
- 25) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A, Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan, *American Journal of Kidney Diseases*, 2009, 53, 982-992.
- 26) Cockcroft DW, Gault MH, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron*, 1976, 16, 31-41.
- 27) Winter ME: Creatinine clearance, Edited by Troy DB, Basic clinical pharmacokinetics Fifth edition, Pennsylvania, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, pp97-114.
- 28) Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group, *Ann Intern Med*, 1999, 130, 461-470.
- 29) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F, Chronic Kidney Disease Epidemiology

- Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate, *Ann Intern Med*, 2006, 145,247-254.
- 30)Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, for the CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), A new equation to estimate glomerular filtration rate, *Ann Intern Med*, 2009,150,604-612.
- 31)Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S, Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates, *Am J Kidney Dis*, 2010,56,32-38.
- 32)Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S, GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan, *American Journal of Kidney Diseases*, 2013,61,197-203.
- 33)Sato H, Kazama JJ, Kuroda T, Narita I, Nakano M, Gejyo F, Serum cystatin C measured by a sol particle homogeneous immunoassay can accurately detect early impairment of renal function, *Clin Exp Nephrol*, 2008,12,270-276.
- 34)Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S, Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1983,37,478-494.
- 35)Levey AS, Berg RL, Gassman JJ, Hall PM, Walker WG, Creatinine filtration, secretion and excretion during progressive renal disease, *Kidney Int*, 1989,36 (Suppl.27),S73-S80.
- 36)Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S, Lower serum albumin level is associated with higher fractional excretion of creatinine, *Clin Exp Nephrol*, 2014,18,469-474.
- 37)Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF, Serum creatinine is a poor marker

- of GFR in nephrotic syndrome, *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20, 707-711.
- 38) 日本腎臓学会 編, ” 日本腎臓学会腎機能 (GFR)・尿蛋白測定委員会報告書” , 日本腎臓学会誌, 2001, 43, 1-19.
- 39) 奥村伸生, 戸塚実, 矢富裕 編, 臨床検査法提要 改訂第 34 版 “クレアチニン, クレアチン” , 金原出版, 東京, 2015, pp473-476.
- 40) Bonsnes RW, Taussky HH, On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction, *J. Biol. Chem*, 1945, 158, 581-591.
- 41) Jaffe M, Ueber den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt und über eine neue Reaction des Kreatinins. *Biological Chemistry*, 1886, 10, 391-400.
- 42) Horio M, Orita Y, Comparison of Jaffe rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance, *Jpn J Nephrol*, 1996, 38, 296-299.
- 43) Simonson O, Grubb A, Thysell H, The blood serum concentration on cystatin C ( $\gamma$ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate, *Scand J Clin Invest*, 1985, 45, 97-101.
- 44) Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, Grubb A, Structure and expression of the human cystatin C gene, *Biochem J*, 1990, 1, 287-294.
- 45) Grubb AO, Cystatin C-properties and use as diagnostic marker, *Advances in clinical chemistry*, 2000, 35, 63-99.
- 46) Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP, Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine, *Kidney Int*, 1995, 47, 312-318.
- 47) Fliser D, Ritz E, Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly, *American Journal of Kidney Diseases*, 2001, 37, 79-83.
- 48) Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G, Serum cystatin C is superior to



- serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis, *American Journal of Kidney Diseases*, 2002, 40, 221-226.
- 49) Finney H, Newman DJ, Price CP, Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance, *Ann Clin Biochem*, 2000, 37, 49-59.
- 50) Tanaka A, Suemaru K, Araki H, A new approach for evaluating renal function and its practical application, *J Pharmacol Sci*, 2007, 105, 1-5.
- 51) Finney H, Bates CJ, Price CP, Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population, *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1999, 29, 75-94.
- 52) Fricker M, Wiesli P, Brandle M, Schwegler B, Schmid C, Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C, *Kidney Int*, 2003, 63, 1944-1947.
- 53) Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J, Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients, *Clin Chim Acta*, 2000, 300, 83-95.
- 54) Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F, Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal disease, *Nephron*, 2002, 91, 13-20.
- 55) 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*, 2011, 15, 868-876.
- 56) Finney H, Bates CJ, Price CP, Plasma cystatin C determinations in a healthy elderly population, *Archives of gerontology and geriatrics*, 1999, 29, 75-94.
- 57) Ando M, Minami H, Ando Y, Saka H, Sakai S, Yamamoto M, Sasaki Y, Shimokata K, Hasegawa Y, Multi-institutional validation study of carboplatin dosing formula using adjusted serum creatinine level, *Clinical Cancer Research*, 2000, 6, 4733-4738.
- 58) Dooley MJ, Singh S, Rischin D, Rounding of low serum creatinine levels

- and consequent impact on accuracy of bedside estimates of renal function in cancer patients, *British Journal of Cancer*, 2004, 90, 991-995.
- 59) Smythe M, Hoffman J, Kizy K, Dmuchowski C, Estimating creatinine clearance in elderly patients with low serum creatinine concentrations, *Am J Hosp Pharm*, 1994, 51, 198-204.
- 60) 平田純生, 古久保拓 編, “Q&A で学ぶ TDM 活用ガイド”, 南山堂, 東京, 2004, pp137-140.
- 61) Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Díaz-Madriz JP, Ortiz-Ureña A, Ramírez-Hernández M, Trejos-Morales K, Analysis of the concordance between the estimated values of creatinine clearance using the Cockcroft-Gault equation and the renal value determined in patients from the hospital Clinica Biblica, *Farmacia hospitalaria*, 2016, 40, 3-13.
- 62) Winter MA, Guhr KN, Berg GM, Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation, *Pharmacotherapy*, 2012, 32, 604-612.
- 63) 厚生省大臣官房老人保健福祉部長通知 平成3年11月18日 老健第102-2号, “障害老人の日常生活自立度(寝たきり度)判定基準の活用について”, <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000077382.pdf>, accessed on January 4, 2018
- 64) Kotake Y, Sato N, Bland-Altman analysis for the accuracy evaluation of the cardiac output monitor, *J. Jpn. Soc. Intensive Care Med*, 2009, 16, 263-272.
- 65) Medline Plus, <https://medlineplus.gov/ency/article/003475.htm>, accessed on July 12, 2017
- 66) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 入江栄治, 門脇大介, 平田純生, バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討, *TDM 研究*, 2011, 28, 92-101.
- 67) 田中亮裕, 末丸克矢, 荒木博陽, Population mean 法によるバンコマイシン

- 初回投与法の血中濃度予測性の評価, TDM 研究, 2006, 23, 221-225.
- 68) Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB, Estimating creatinine clearance, A meta-analysis, *Pharmacotherapy*, 2011, 31, 658-664.
- 69) “日本人の新身体計測基準値 JARD2001”, メディカルレビュー社, 大阪, 2002.
- 70) Du Bois D, Du Bois EF, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known, *Arch Intern Med*, 1916, 17, 863-871.
- 71) A-priori Sample Size for Multiple Regression software version 4.0, <https://www.danielsoper.com/statcalc/calculator>, accessed on January 25, 2018
- 72) Evans WJ, Campbell WW, Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity, *American Institute of Nutrition*, 1993, 123, 465-468.
- 73) Kim JK, Song YR, Kwon YJ, Kim HJ, Kim SG, Ju YS, Increased body fat rather than body weight has harmful effects on 4-year changes of renal function in the general elderly population with a normal or mildly impaired renal function, *Clinical Interventions in Aging*, 2014, 9, 1277-1286.
- 74) Oh SW, Ahn SY, Jianwei X, Kim KW, Kim S, Na KY, Chae DW, Kim S, Chin HJ, Relationship between changes in body fat and a decline of renal function in the elderly, *PLOS ONE*, 2014, 9.
- 75) Liu YF, Chang ST, Lin WS, Hsu JT, Chung CM, Chang JJ, Hung KC, Chen KH, Chang CW, Chen FC, Shih YW, Chu CM, Neck circumference as a predictive indicator of CKD for high cardiovascular risk patients, *BioMed Research International*, 2015, 1-11.
- 76) Madero M, Katz R, Murphy R, Newman A, Patel K, Ix J, Peralta C, Satterfield S, Fried L, Shlipak M, Sarnak M, Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12, 893-903.
- 77) 平田純生, 柴田啓智, 宮村重幸, 門脇大介, 患者腎機能の正確な評価の理論と実践, 日本腎臓病薬物療法学会誌, 2016, 5, 3-18.

78)Levey AS, Measurement of renal function in chronic renal disease,  
*Kidney International*, 1990,38,167-184.