

eGFR を含めた腎機能推算式の正しい使い方は？

熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・薬剤師サロンには様々な問い合わせが来ますが、最近もっとも多いのが、腎機能推算式の使い方についてです。特にバンコマイシンの TDM 施行時に腎機能を把握するときに迷うことが多いようです。日本人向け糸球体濾過値推算値 (eGFR) がよいのか、Cockcroft-Gault 式によって得られた推算クレアチニンクリアランス (CCr) がよいのか、はたまたシスタチン C がよいのか、考えてみましょう。

薬剤師サロンへの問い合わせより

腎機能推算式の使い方について悩んでいます。こんな症例がありましたので、ご教授ください (病院薬剤師より)。

症例

90 歳の長期入院男性、体重 37.7kg、身長 150cm、血清 Cr 0.34mg/dL、BUN 15.1mg/dL、血清アルブミン 1.7g/dL の MRSA 肺炎患者に対し、バンコマイシンの投与設計を行った場合、

①日本人向け GFR 推算式によると¹⁾

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} = 173.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$$

と非常に高値になりました。

Cockcroft-Gault 式を用いると²⁾

$$\text{推定男性の CLCr} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清 Cr (mg/dL)}} = 77.0 \text{ mL/min}$$

になりました。この年齢にしては Cockcroft-Gault 式 (CG 式) も腎機能がよすぎる感じがしますが、90 歳で eGFR が、173.6 mL/min/1.73m² では、腎機能を異常に高く推算しすぎだと思えます。後で正確に蓄尿して実測 CCr を測定したところ 48 mL/min でした。薬物投与設計には CG 式の方がよいのでしょうか？

解説

(1) 腎機能予測式で腎機能を過大評価してしまう症例はどんな人？

まず、eGFR と CG 式では単位が異なることを知っておきましょう。eGFR の単位は mL/min/1.73m² であり、CG 式では mL/min です。薬物投与設計時に腎機能の推算式を使う場合には当然、体格を考慮しなくてはなりませんから、必ず体表面積補正を外した eGFR を用いる必要があります。Du Bois の式を用いて体表面積を計算すると³⁾

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184 = 1.27\text{m}^2$$

となり、173.6mL/min/1.73m²を1.27m²である患者個人の腎機能に換算(で補正を外すと)すると127.4mL/minになりますが、これでも実測CCrが48mL/minであったことから腎機能を過大評価していることをお気づきでしょう。CG式で得られた77.0mL/minの方がましですが、これも腎機能を少し過大評価しています。

患者は長期入院患者のMRSA肺炎です。20~40歳代で元気な方が風邪から肺炎になることはありますが、入院中にMRSA肺炎になることはほとんどありません。長期入院患者でMRSAに罹患しやすい方はこの症例のように血清アルブミン値が非常に低く、痩せて栄養状態が悪く、長期臥床の方が典型的な患者ではないでしょうか?このような方は図1に示すように腎機能推算式を使いにくい、青丸で囲んだ特殊なポピュレーションと考えたほうがよいでしょう⁴⁾。

日本人GFR推算式

$$\text{GFR(ml/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \text{ Cr}^{-1.094} \text{ Age}^{-0.287} \text{ 女性は} \times 0.739$$

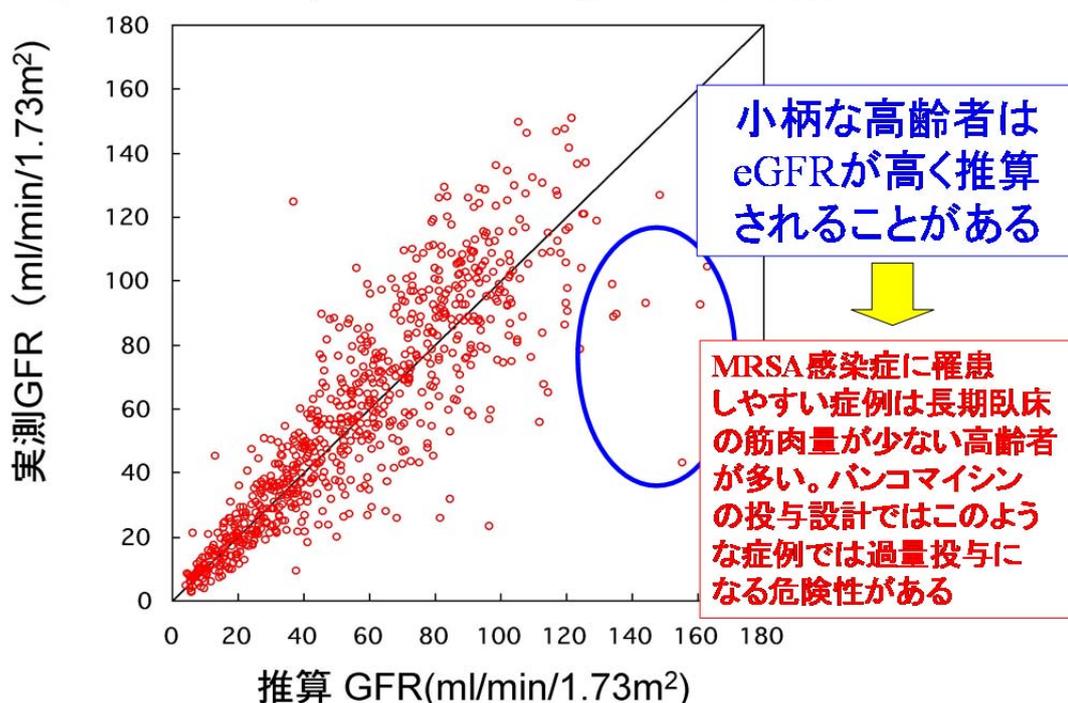


図1.MRSA院内感染に罹患しやすい患者は腎機能推算式の適合しにくい特殊なポピュレーション

(2) 血清クレアチニン値が低いことの意味するものは?

血清クレアチニン値0.6mg/dL未満の高齢者ではeGFRまたは推算CCrが大きな値になりがちですが、もともとeGFRまたは推算CCrともに高齢者には適応しにくい式であり、

**腎機能がよくて血清クレアチニン値が低いのか？
栄養状態が悪くて血清クレアチニン値が低いのか？**

上記の見極めは数値のみでは困難であり、症例ごとに対応していくしかありません。かつて GFR は 1 年に 1mL/min 程度低下すると考えられていましたが、多くの日本人を対象に実測 GFR（イヌリンクリアランス）を測定すると腎機能は 1 年に 0.5mL/min 程度しか低下しないことが分かりました。だから古い式である CG 式に比べると eGFR の方が高めに出来ます。この場合、eGFR が腎機能を高く推算しすぎるのではなく、CG 式が加齢の影響をより受けやすい、つまり高齢者では CG 式では腎機能を低く推算してしまうと考えられます。ですからこの症例では CG 式がよりましな腎機能を推算したのではなく、**栄養状態が悪いために血清 Cr 値を素にした推算式は用いるべきではない**ということです(図 2)⁴⁾。実測 CCr の測定のための蓄尿が正確であったとすれば 48mL/min がこの症例のほぼ正確な腎機能ということになります。

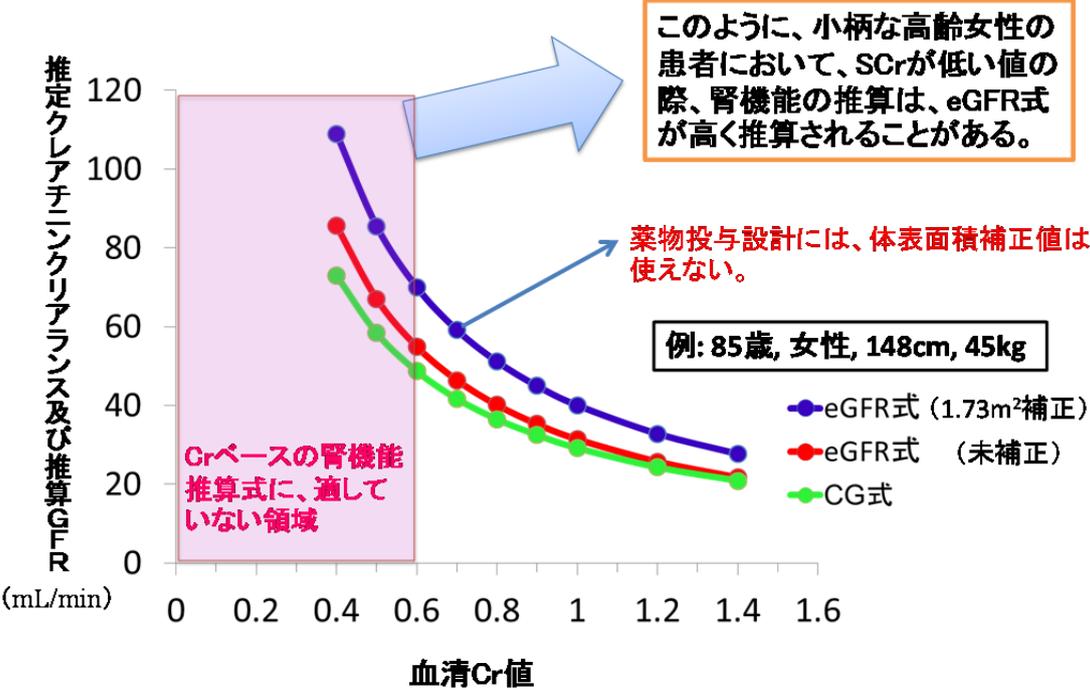


図2. 血清Cr値をもとにした腎機能予測式の限界

(3) 血清クレアチニン値が 0.6 を代入する方法は意外と実用的

通常の日常生活をしていれば血清 Cr 値は 0.6mg/dL くらいはあるはずですが（女性では 0.4mg/dL くらいの元気な方もいらっしゃいます）。ということは 0.6mg/dL 未満は筋肉量が少ないことを表しているため、血清 Cr 値をもとにしたので明らかに栄養不良の症例では**血清 Cr 値 0.6**を代入して補正するとほとんどの場合、予測精度が向上します。この症例の場合血清 Cr 値 0.6 を代入すると、eGFR=50.6mL/min と実測値と近い値になりました。また CG 式でも 43.6mL とやや低めになりますが、実測値を代入した 77.0mL/min に比べれば、

実測値に近い値です。

ただし高齢 MRSA 肺炎患者すべてに 0.6 を代入するのは科学的ではありません。この場合、患者さんを薬剤師の目でモニタリングしましょう。たとえば毎日、農作業を元気にやっている高齢女性が突然の雨に打たれて風邪をひき、それがもとで肺炎になり入院し、院内感染によって MRSA 肺炎になった場合、この女性の血清 Cr 値が 0.4~0.5mg/dL であれば、毎日元気に働いているこの女性の血清 Cr 値は腎機能がよくて低いということも考えられますので、0.6 を代入しない方がよいかもしれません。

(4) 血清クレアチニン値の問題点

このように筋肉量が減少している患者では血清クレアチニン値をもとにした腎機能推算式を用いると腎機能を過大評価してしまいます。血清クレアチニン値は子供では低いため、腎機能推算式には適していませんし、肉の過食や運動で上昇します。またクレアチニンは尿細管分泌されているため、実測 CCr では実測 GFR に比し 2~3 割高めに出ます (図 3)。ですから CG 式による推算 CCr は GFR より高値になるので 0.789 倍し、GFR として評価します。また実測 CCr では 0.715 倍して GFR として評価します⁵⁾。

実測GFRと推算CCrの相関性 実測GFRとeGFRの相関性

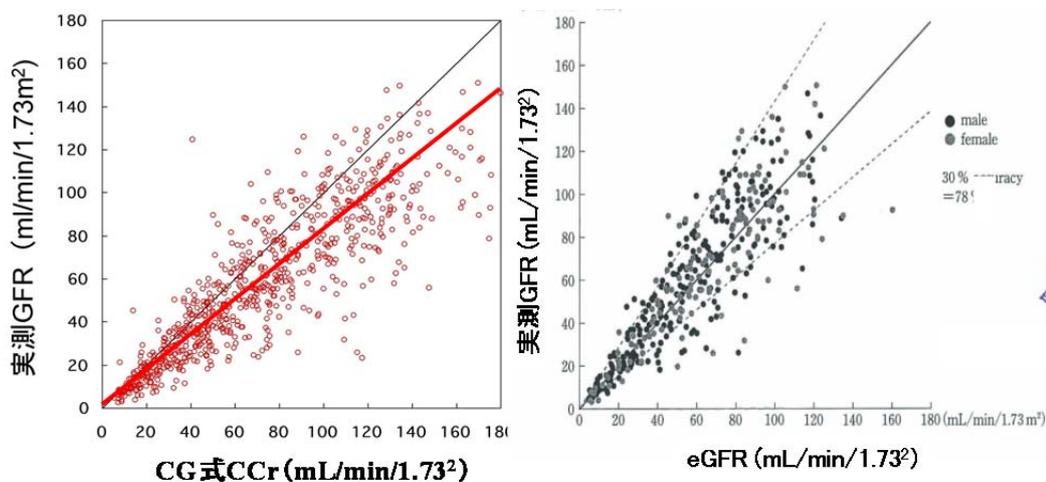


図3. CG式は実測GFRよりも20~30%高めになる

(5) 軽度腎機能低下時はシスタチンCがおすすめ

MRSA 感染症などの特殊な症例を除けば、薬物の投与設計では eGFR の方が CG 式よりも優れていますが、入院している高齢者はやはり生理機能が低下しているため、病気しやすい状態でしょうから、通常の高齢者よりも若干、腎機能は低めになりやすいことも考慮しておきましょう。

上述の症例では栄養状態は不良ですが、血清 Cr 値が低いのですから少なくとも腎機能が

極度に悪いということは考えられません。このように若干、腎機能が低下しているかもしれないという時に活躍してくれるのがシスタチン C です。シスタチン C は全身の細胞から一定の割合で産生される蛋白質で、細胞障害を引き起こす蛋白分解酵素の働きを阻害し、活性を調節する役割を持ちます。分子量が 13,250Da であり、すべて糸球体で濾過されるため、血中濃度は GFR に依存し、**血清 Cr 値に比し、軽度の腎機能の低下に反応して血清シスタチン C の濃度が上昇します**。そのため、血清 Cr 値が低値の時（血清 Cr 値のブライント領域）の腎障害の進行度を判断しやすいのが特徴です（図 4）。基準範囲はおよそ 0.1～1.1mg/L で、その産生は生涯を通してあまり変動せず、年齢や性別の影響を受けにくいです。保険の関係上、3 カ月に 1 回しか測定できませんが、腎機能が安定している症例ではそれで問題ないと思われます。しかしシスタチン C の血中濃度は腎機能が低下すると頭打ちになることが分かっており、進行した腎不全では腎機能を正確に反映できない可能性があります。腎機能が低下すれば血清 Cr 値のみで腎機能を評価できます。

シスタチン C に関しては、ステロイドなどの薬剤の使用により影響を受ける可能性や、尿細管上皮細胞によって再吸収されることが報告されていますが、議論の余地があり、今後の検討課題となっていることを念頭に置く必要があります。

シスタチン C の測定キットは現在、10 社以上から発売されており、メーカーによってそれぞれ異なる社内標準品を基準にしていたため、メーカー間で測定値に差が出るのが問題でした。しかし 2010 年以降、標準物質ができたため、メーカー間の測定誤差をそろえる動きが出てきました。その結果、CKD 診療ガイド 2012⁶⁾ では大阪大学の堀尾勝准教授が新たに開発したシスタチン C による新しい日本人向け GFR 推算式が掲載されていますので、以下に紹介します。

日本人の GFR cys 推算式(mL/min/1.73m²)

男性：(104×シスタチン C^{-1.019}×0.996^{Age}) -8

女性：(104×シスタチン C^{-1.019}×0.996^{Age}×0.929) -8

体表面積補正をしない eGFRcys=eGFRcys×(体表面積/1.73)

ただし

体表面積 (m²) = 体重 (kg)^{0.425} × 身長 (cm)^{0.725} × 0.007184

Du Bois D, Du Bois EF; *Nutrition*, 5(5), 303-313, 1989

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。血清シスタチン C 値が 7 mg/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 < 5 mL/分/1.73 m² の末期腎不全と評価する。さらに Cys-C は腎外での代謝・排泄があると推測されており、末期腎不全では Cys-C の増加が 5～6 mg/L で頭打ちとなるため、評価する際には注意が必要である。また、eGFRcreat と eGFRcys の平均値を用いると eGFR の正確度が増すこ

とが知られているが、Cre が比較的低値である場合に有用とされている。

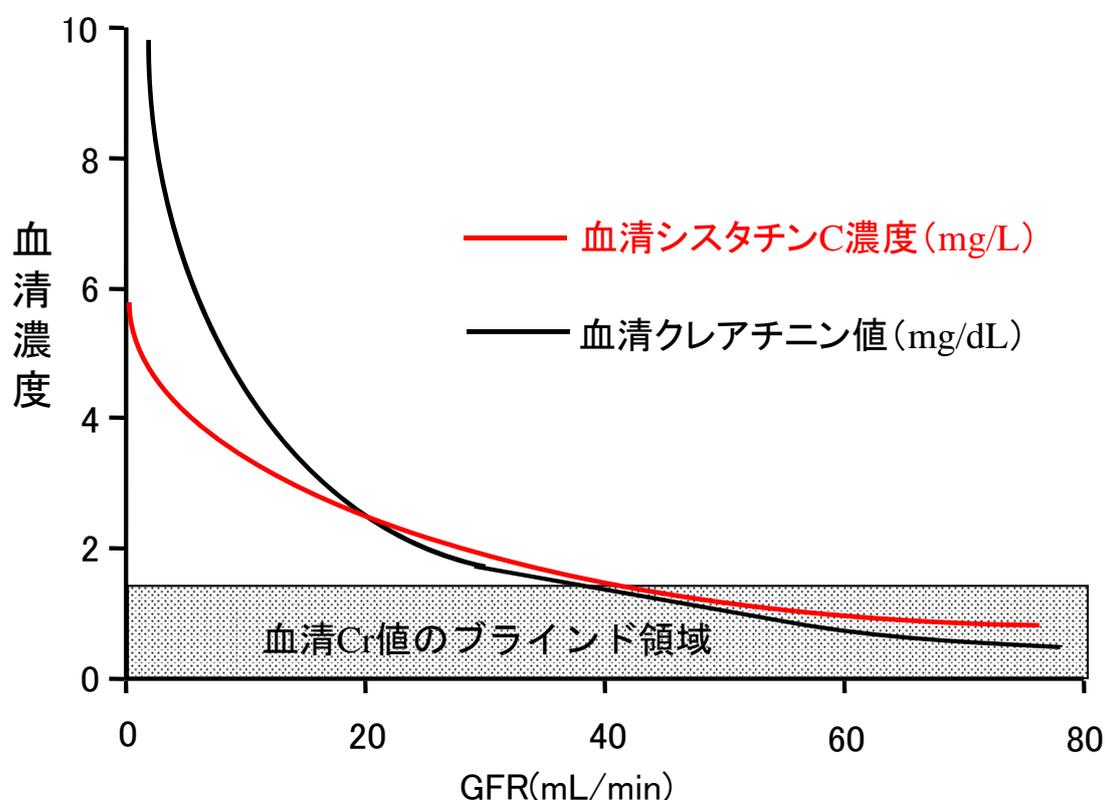


図4.血清シスタチンCと血清クレアチニン値の反応性

血清Cr値とGFRは反比例の関係にある。血清Cr値が男性で1.5mg/dL以下、女性で1mg/dL以下（年齢・体格によって異なる）はGFRの低下を反映しにくいブラインド領域と呼ばれている。一方、シスタチンCは軽度腎障害で反応して血清濃度が上昇する。

引用文献

- 1) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-992.
- 2) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
- 3) Du Bois D, Du Bois EF; A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition 5: 303-313, 1916
- 4) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 他: 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.
- 5) 堀尾勝: GFR 推定法.腎機能 (GFR)・尿蛋白測定の手引. 日本腎臓学会編, 東京; 東京医学社, 2009: p81-91.
- 6) 日本腎臓学会編: CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社, 東京, 2012