鉄則 1
固定用量の薬物投与設計には個別 eGFR（mL/min）を使う。血清 Cr は使わない。

標準体型*1の男性以外では固定用量*2で示された薬物投与設計には標準化 eGFR（mL/min/1.73m²）は使わない。
注 1：標準体型： 身長 170cm、体重 63kg の人、160cm、体重 70kg の人、身長 180cm、体重 57kg の人も 1.73m² と計算される。
注 2：固定用量：体格が考慮されていない用量であり、現在の添付文書のほとんどが固定用量となっている。

バラシクロビルやガバペンチン、ダビガトランなどの腎排泄型薬物による副作用発症症例は小柄な後期高齢女性が圧倒的に多いため、腎機能だけではなく、体格を考慮した投与量の減量が必要である。
ハイリスク薬を投与する場合には血清 Cr 値が正常値、あるいは低値だからといって小柄な高齢女性に常用量投与しない。
バリシチニブ（オルミエント®錠）の腎機能表記は標準化 eGFR（mL/min/1.73m²）だが、このようなハイリスク薬の場合、個別 eGFR（mL/min）を使わないと小柄な高齢者で副作用が起こりやすくなる。

eGFR、CCr で単位が mL/min/1.73m² になったものは CKD の重症度分類に用いる診断指標として用いるものであり、患者の腎機能そのものを表していないため、これを用いて薬用量を決めるには問題があります。薬物投与設計には、標準化 eGFR（mL/min/1.73m²）は標準体型の男性以外では使えません。Du Bois の式を使って体表面積を求めたうえで、体表面積を外した個別 eGFR（mL/min）を使います。**eGFR や CCr を薬物投与設計に用いる場合で、推奨用量が体格にかかわらず固定用量**（体格にかかわらず mg/日など固定された投与量）**が定められている薬物については、体表面積の補正はしない個別の腎機能（mL/min）を用いるのが鉄則です。**

血清 Cr 値と時間の関係は図に示す様に双曲線で表されます。「血清 Cr 値 1.0 が 2.0mg/dL になるのに約 40 か月かかったのに 2.0 から 4.0mg/dL になるのに約 20 か月しかかからず、4.0 から 8.0mg/dL になるのにたったの 10 か月の急速度で透析導入になった」という患者さんの嘆きは何ら不思議なことではなく、GFR や CCr は一定速度で低下しているのです。そのため血清 Cr 値で腎機能悪化速度を見るのは難しく、薬物投与設計でも血清 Cr 値をそのまま用いることはありません。

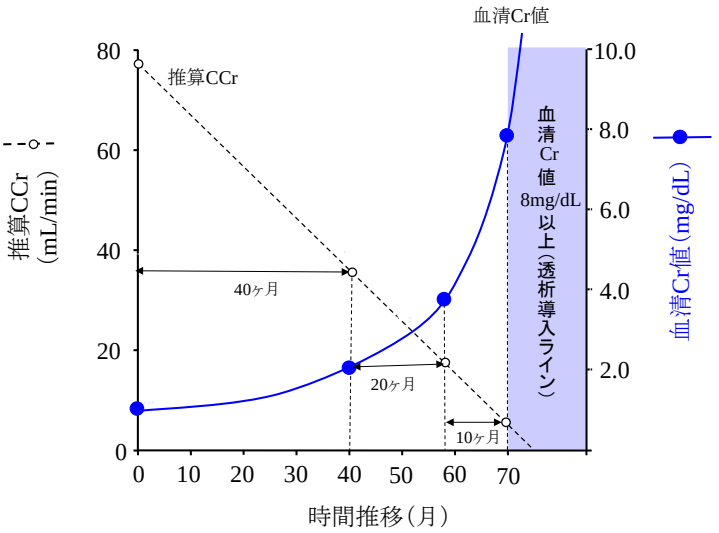


図.血清Cr値が上昇してもCCrは一定速度で低下している
170cm、体重63kg、発症当時50歳の男性を想定しCG式によって推算CCrを算出した。

鉄則 2
投与量が体格用量（抗菌薬・抗がん薬などで mg/kg や mg/m² になっている）の場合には標準化 eGFR（mL/min/1.73m²）を使う。

なぜなら標準化 eGFR（mL/min/1.73m²）は体格データを含まないが個別 eGFR（mL/min）には身長・体重を含んでいるので二重補正し、小柄な人では薬用量が過小になって効果が期待できず、大柄な人には過量投与になって副作用が表れやすくなるため。

標準化 eGFR（mL/min/1.73m²）は、「体表面積がもしも 1.73m² であったなら」という仮の値です。1.73m² は身長 170cm、体重 63kg に相当しますが、高齢女性ではこんな身長・体重の方はほとんどいません。したがって、平均的な体格の男性患者以外では、標準化 eGFR（mL/min/1.73m²）を用いて投与設計をしてはいけないのです。ちなみに身長 160cm、体重 70kg の人、身長 180cm、体重 57kg の人も 1.73m² と計算されます。

CKD の重症度分類に標準化 eGFR を用いる理由は、小柄な体格の方は体格なりの小さな GFR で十分なのに、個

別 eGFR を用いると腎機能が小さいために CKD 患者と評価されてしまったり、あるいはより重症の CKD に分類されてしまうことを防ぐためです。かつては日本人の体表面積は 1.48m² が用いられていましたが、国際的に 1.73m² が用いられるようになったため、1.73m² が採用されたのだと思います。一般的な日本の入院患者さんを想定すると高齢者が多いので 1.48m² の方が妥当かもしれません。個別 eGFR（mL/min）は体表面積補正がされていない、患者さんの腎機能そのものを表します。腎機能が低ければ腎排泄性の薬物は減量しなければならないため、薬物投与設計に用いることができます。

個別 eGFR（mL/min）や推算 CCr（mL/min）にはもともと体重が変数に含まれています。そのため、抗菌薬・抗がん薬などで推奨投与量が mg/kg（アミノグリコシド系抗菌薬のように薬物により理想体重を入力すべきものもあります）や mg/m² で規定されている薬物用量の場合に、たとえば体重が軽い症例で個別 eGFR（mL/min）や推算 CCr（mL/min）を用いると、体表面積と体格に応じた腎機能の両方で減量してしまうことになります。そのため、**投与量が mg/kg や mg/m² で表されている場合には、例外的に血清クレアチニン値によって求められた標準化 eGFRcreat（mL/min/1.73m²）または標準化 CCr（mL/min/1.73m²）を用います。**
ではここで例題にトライしてみましょう。

（1）mg/kg で表記されたバンコマイシンの個別腎機能と BSA による投与量設定

例題

A さん：身長 160cm、体重 60kg で 70 歳の女性。血清 Cr 濃度 0.7mg/dL のため日本腎臓病薬物療法学会 HP を利用して個別 eGFR は 58.67mL/min、標準化 eGFR 62.57mL/min/1.73m²、推算 CCr は 70.83mL/min であった。MRSA 敗血症のため、塩酸バンコマイシンを点滴投与したいが、どのように投与すべきか？

B さん：身長 1500cm、体重 40kg で 70 歳の女性。血清 Cr 濃度 0.7mg/dL のため、日本腎臓病薬物療法学会 HP を利用して個別 eGFR は 47.12mL/min、標準化 eGFR62.57mL/min /1.73m²、推算 CCr は 47.22mL/min であった。MRSA 敗血症のため、塩酸バンコマイシンを点滴投与したいが、どのように投与すべきか？ただし腎機能別の投与設計には抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 2）を使用するものとする（表）。

表.バンコマイシンの腎機能別の体重換算による投与設計（抗菌薬 TDM ガイドライン 2016）2）

eGFR*（mL/分/1.73 m²）	負荷投与（初回のみ）	1 日 VCM 投与量
≧120	30 mg/kg	20 mg/kg×2 回
90 ～ 120	25 mg/kg	15 mg/kg×2 回
80 ～ 90	15 mg/kg	12.5 mg/kg×2 回
60 ～ 80	—	20 mg/kg×1 回
50 ～ 60		15 mg/kg×1 回
30 ～ 50		12.5 mg/kg×1 回
＜30	適応としない	
HD	20 ～ 25 mg/kg	透析後に 7.5 ～ 10 mg/kg
CHDF	20 ～ 25 mg/kg	7.5 ～ 10 mg/kg×1 回

*：表に示す体重換算（mg/kg/日）でなく固定容量（g/日）を用いる場合，eGFR（mL/min/1.73 m²）は適さず，標準体表面積から患者体表面積に変換した eGFR（mL/min）や Cockcroft-Gault 式による推定 CL_{cr} を用いる。

解答

バンコマイシンの腎機能別の体重換算による投与設計（表 1）2）では A さんも B さんも標準化 eGFR62.57mL/min /1.73m² と同じ値なので、20mg/kg を 1 日 1 回となる。
したがって、A さんは体重 60kg であるため、20mg/kg×60kg=1200mg を 1 日 1 回投与する。
また、B さんは体重 40kg であるため、20mg/kg×40kg=800mg を 1 日 1 回投与する。

（2）mg/m² で表記された CDDP（シスプラチン）の個別腎機能と BSA による投与量設定

例題

シスプラチンの標準 1 回量を 20mg/m² と仮定します（100%量）。この方法では体表面積を算出する必要があるため、身長・体重が必要になります。Kintzel らによると 3）、以下のようなシスプラチンの腎機能に応じた減量基準が推奨されています。

腎機能正常（CCr>60mL/min）: 100%（20mg/m² を 1 日 1 回投与）
CCr 46 to 60 mL/min: 75%に減量
CCr 31 to 45 mL/min: 50% に減量
CCr <30 mL/min: 禁忌（他の薬物の投与を考慮する）

C さん: 60 歳、身長 150cm、体重 40kg で日本腎臓病薬物療法学会 HP を利用すると体表面積が 1.30m²、血清 Cr 値が 0.9mg/dL の女性症例。日本腎臓病薬物療法学会 HP を利用すると体表面積が 1.30m²、血清 Cr 値が 0.9mg/dL の女性症例。標準化 eGFR 49.68mL/min/1.73m² であった。

D さん:60 歳、身長 170cm、体重 65kg で体表面積が血清 Cr 0.8mg/dL の男性症例。日本腎臓病薬物療法学会 HP を利用すると標準化 eGFR 76.47mL/min/1.73m² であった。
C さん、D さんのシスプラチンの至適投与量を求めよ。

解答
C さん:標準化 eGFR 49.68mL/min/1.73m² のため、75%に減量して体表面積が 1.30m² であるため、20mg/m²×0.75×1.3m²＝19.5mg/日が C さんの至適投与量になります。

D さん:標準化 eGFR 76.47mL/min/1.73m² で腎機能は正常です。腎機能正常者の用量 20mg/m² で体表面積が 1.69m² であるため、20mg/m²×1.69＝33.8mg/日が至適投薬量となります。

ここでやりがちな C さんの間違った解答を紹介します。基本は体格で 2 重補正しないことです。体格の大きな人に 2 重補正すると過大投与、体格の小さな人に 2 重補正すると過小投与になってしまいます。
C さん:60 歳、身長 150cm、体重 40kg で体表面積が 1.30m²、血清 Cr 値が 0.9mg/dL の女性症例では標準化 eGFR49.68mL/min/1.73m² となりますが、シスプラチンを投与する場合、個別 eGFR に直すと eGFR 49.68mL/min×1.3/1.73＝37.33mL/min になり、Kintzel らの腎機能別投与によると「CCr が 31-45mL/min では 50%に減量することになっているため、10mg/m² 投与が推奨されます。そのため、1.3m² の体表面積の患者に投与する場合、1.3 倍して 13mg/日投与すればよいことになります。
ここで算出された個別 eGFR＝37.33mL/min には体表面積 1.3m² をすでに用いて**身長・体格が考慮されています。このような小柄な症例にさらに 1.3m² を用いて用量設定することは 2 重補正による過小投与になります。**この症例の腎機能は正常だからです。腎機能別投薬量の CCr の単位が mL/min であるのは体格に応じた投薬をしない場合であって、腎機能+体格の情報を含めるためです。体格に応じた投薬量設定の場合は mL/min/1.73m² とみなすべきです。

引用文献
1） 日本腎臓学会編: CKD の定義，診断，重症度分類. CKD 診療ガイド 2012, P1-4 東京医学社，東京, 2012
2）竹末芳生，他: 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編抗菌薬 TDM ガイドライン 2016. 日化療学誌 64: 387-477, 2016

鉄則 3
筋肉量の少ない患者は血清 Cr 値による eGFRcr は腎機能を過大評価する。

寝たきり高齢者や活動度の低い要介護高齢者、四肢欠損患者などの筋肉量の少ないこのように筋肉量の減少した患者には実測 CCr×0.715 を GFR として評価するか eGFRcys が適している。推算 CCr は eGFRcr に比し過大評価しにくい。
痩せた高齢者でも筋肉量が少ないとは限らない。Barthel Index などの活動度指標の低い患者の筋肉量は少ないため、血清 Cr を基にした腎機能推算値を過大評価してしまう。

高齢長期臥床患者なのに eGFR が正常値よりも高くなる様な症例では筋肉量が減少しているため、推算式では正しく推算されません。医療従事者自身の目で患者の体格と活動度を確認しましょう。理学療法士が利用している Barthel Index（表）は参考になります。中には毎日、元気に農作業に出ている

けれども痩せている高齢者や登山、ハイキングを趣味とする高齢者や毎日、家事や庭仕事をやっている方もいますが、このような患者では痩せていても筋肉量は寝たきり患者と比べて多いと考えられます。逆に長期臥床で経管栄養やTPN を行っている症例では見た目の体格が良くても筋肉量は少ないはずです。

寝たきり高齢者やがん悪液質患者に対し、重要な腎排泄薬物（MRSA 感染症時のバンコマイシン、抗がん薬のシスプラチン、カルボプラチンやティーエスワン®、経口抗凝固薬のダビガトランなど）を投与する場合には、24 時間蓄尿により実測 CCr を測定し、0.715 倍して GFR として評価するか、シスタチン C によって eGFRcys を算出する必要があります。

機能的評価：Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助（例えば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（歩行自立も含む）	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

鉄則 4
若年者あるいは介護不要で歩行可能高齢者の腎機能推算値として eGFRcr は優れている。高齢者では eGFRcys はもっと優れている。

図1に示しますように赤丸で示した寝たきり高齢者では筋肉量の低下により腎機能が著明に過大評価されますが、赤丸以外の歩行可能患者では補正GFR（実測CCr×0.715）とeGFRcrとの相関性は非常に高く、乖離もありません。図2では赤丸で示した寝たきり高齢者でも血清シスタチンCを基にしたeGFRcysと実測値との相関性が高く乖離しないことが明らかになりました。

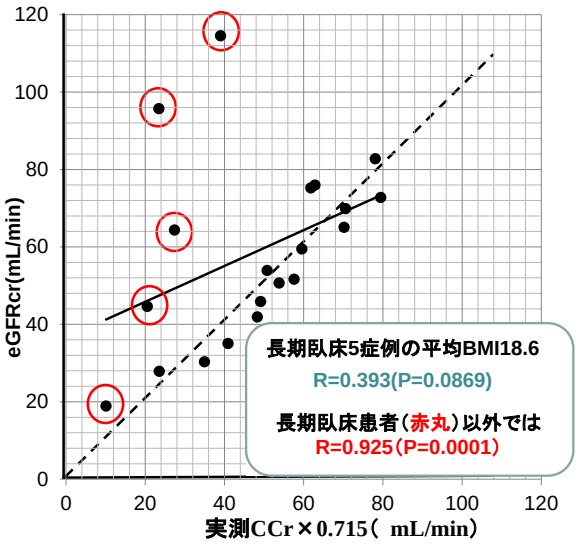


図1.長期臥床患者の腎機能は過大評価されている

Kawakami M, et al: Int J Clin Pharamacol Ther, 2019

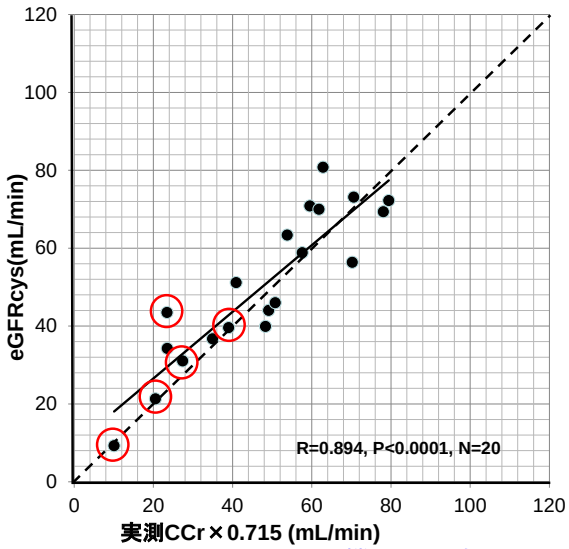


図2.eGFRcysは臥床患者の腎機能を正確に評価可能

Kawakami M, et al: Int J Clin Pharamacol Ther, i2019

引用文献

Kawakami M, Hirata S, Mizuta M, Hidaka D, Sano H Isobe K, Nakatani S, Yuki Narita N: Modified serum creatinine-derived equations with muscle mass-adjusted estimation of renal function and serum cystatin C-derived estimated glomerular filtration rate in elderly individuals. Int J Clin Pharmacol Ther 57(2): 229-239, 2019

鉄則 5
強制栄養をしていない推算 CCr のラウンドアップ法は腎機能を過小評価してしまうことが多い。

寝たきり患者などで血清 Cr 値が 0.6mg/dL 未満の場合、血清 Cr 値として 0.6 mg/dL を代入するラウンドアップ法を用いると、eGFR による腎機能の過大評価による薬物過量投与を防ぐことができるが、このような症例ではもともと eGFR の値が不正確なためラウンドアップ法によって腎機能の把握が正確になるわけではない。また強制栄養をしていない症例の推算 CCr のラウンドアップは腎機能を過小評価してしまう。

CG 式に 0.06mMol（0.68mg/dL）のラウンドアップは意外とあっているという報告（日腎薬誌 2018; 7: 3-12）があるが、寝たきり症例でも平均 BMI が 20.1±3.33kg/m^2 なので強制栄養によって体重が増加している方を含んでいるからラウンドアップが良かったという結果になったと考える。

痩せていても活動的な症例の場合、腎機能がよい可能性があるため医療者自身の目で症例の活動度と栄養状態を確認すること 。

0.6 代入法によって安全性は高くなるが、有効性を担保することはできない。ラウンドアップ法によって腎機能を過小評価してしまう報告が多いため、推奨されない。上記症例では実測 CCr×0.715 で GFR として評価するか、eGFRcys による腎機能評価が望ましい。

eGFRcr は血清 Cr 値をもとに算出しています。Cr は同一個人では産生速度が一定で、タンパクと全く結合していな

いため 100％糸球体濾過され、尿細管で全く再吸収されないので糸球体濾過機能を反映しやすい生体内物質です（ただし、尿細管からわずかに分泌されるのがやや欠点です）。例えば、血清 Cr 値が 0.6 から 0.9 mg/dL に上昇しても正常値範囲内で腎機能を判断しにくいですが、標準化 eGFR（正常値 100 mL/min/1.73m^2）で表すと 90 から 60 mL/min/1.73m^2 と 30％も低下していることがわかるため、標準化 eGFR は腎機能を評価するのに分かりやすい指標になります。

ただし Cr は、ほとんどが骨格筋に存在する筋肉のエネルギー源となる物質「クレアチン」の最終代謝産物であるため、筋肉量が少ないと eGFR が高く推算されてしまうのが大きな欠点です。ですから長期臥床高齢者で筋肉量が少ない患者さんでは、90 歳なのに標準化 eGFR が 150～200 mL/min/1.73m^2 のような正常値以上に推算されることがあります。腎機能は加齢とともに低下するため、これはあり得ません。このような患者さん（血清 Cr が 0.4mg/dL 以下のように低値）だけでなく、筋ジストロフィーの患者さん（血清 Cr が 0.1~0.2 mg/dL 以下になることもあります）では標準化 eGFR が 500~1000 mL/min/1.73m^2 などと過大評価されますが、これは「腎機能がよい」のではなく、「筋肉量が少ない」ことを表しています。

このような症例では科学的ではありませんが、具体的な対応として、臨床現場では血清 Cr 値が 0.6 mg/dL 未満の症例に対して 0.6 を代入して推算式を使うと、腎機能の予測精度が上がることはありませんが、薬物の過量投与を防ぐために臨床現場ではよく利用されており、ラウンドアップ（round up）法と言います。また、その他の具体的な対応としては、カルボプラチンの投与設計で eGFR が高値に計算されていても上限を 125 mL/min とするキャッピング（capping）法が推奨されています。

鉄則 6
肥満患者の推算 CCr 算出のための体重には、補正体重または理想体重を用いる。

理想体重を用いると腎機能を過小評価することが多いため、通常の肥満患者には補正体重が用いられるが、極端な脂肪太りでは理想体重を用いた方が良いかもしれない。

CG 式は薬物投与設計に使えますが、計算式に必要なデータは血清 Cr 値、年齢、体重、性別だけです。身長が考慮されていないため、肥満患者で体重が 2 倍になれば腎機能も 2 倍に推算される欠点があります（図の赤色の線）。そのため、肥満患者に適した体重を代入する必要があります。個別 eGFR（mL/min）では身長体重が考慮されているため、そのまま使用しても構いませんが、CG 法による推算 CCr では明らかな肥満患者では一般的には

補正体重（Adjusted body weight:補正体重（kg）＝ 理想体重＋［0.4×（実測体重－理想体重）］

や理想体重の使用を考慮します 1）。

理想体重（男性）=50+{2.3×（身長−152.4）}/2.54

理想体重（女性）=45.5+{2.3×（身長−152.4）}/2.54

抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版 2）ではアミノグリコシド系抗菌薬やボリコナゾールに関しては理想体重から≧20％を超えた症例には補正体重を用いることが推奨されています。肥満患者に対して、CG 式に代入する体重が理想体重、標準体重、補正体重のどれが良いのかについては、いずれの体重も肥満患者の投与設計で実測体重に比し有効であったという報告がそれぞれあります 3）。アミノグリコシド系抗菌薬に関しては理想体重を推奨する報告 4）、バンコマイシンに関しては実測体重を推奨する報告も補正体重を推奨する報告もあり 5）、様々です。薬物によっては実測体重のほうが適しているという報告もあり、肥満患者に対して用いる体重はどれがベストなのかについては薬物や報告によって異なります 3）が、いずれにしても CG 式を肥満患者に用いる時には配慮が必要になります。

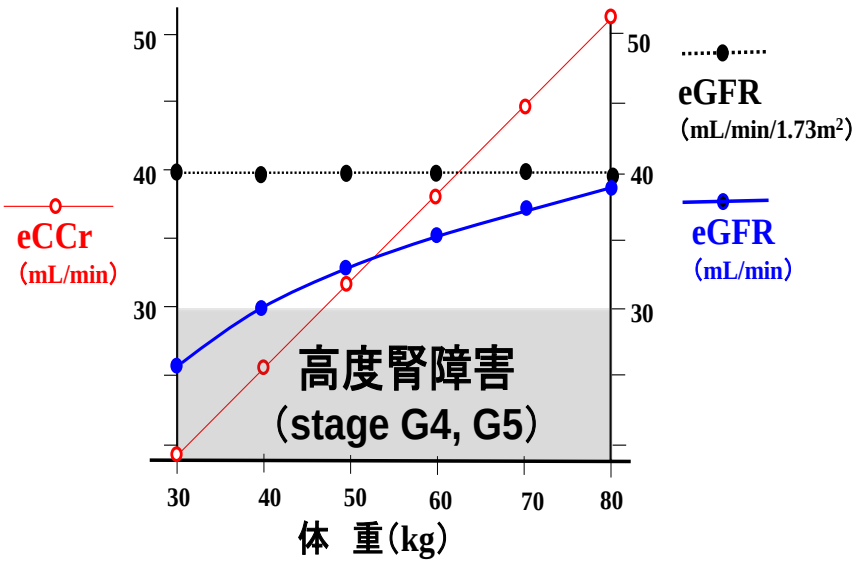


図.体重と推算CCr、eGFRの関係（後期高齢者）
85歳女性血清Cr値1.0mg/dL、身長150cmの場合

標準化 eGFR（mL/min/1.73m^2）算出

に必要なパラメータは CG 式に比しさらに少なく、血清 Cr 値、年齢、性別だけです。体重も入っていないということは、体が大きい人でも小さい人でも同じ腎機能に推算されるため（図の黒の点線）、薬物投与設計には使えないことが理解できます。このように標準化 eGFR（mL/min/1.73 m^2）は体格補正されていないため、薬物投与設計では個別 eGFR（mL/min）を用いるべきなのです。個別 eGFR（mL/min）は肥満の影響も受けないため推算 CCr よりも正確度が高いですが、痩せた高齢者では高く推算されることが欠点です。

引用文献

1）Bouquegneau A, et al: Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. Br J Clin Pharmacol 81: 349-361, 2016

2）竹末芳生, 他: 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編抗菌薬 TDM ガイドライン 2016. 日化療学誌 64: 387-477, 2016

3）Pan SD, et al: Weight-based dosing in medication use: what should we know? Patient Prefer Adherence 10: 549-550, 2016

4) Sketris I, et al: Effect of obesity on gentamicin pharmacokinetics. J Clin Pharmacol. 21: 288-293, 1981

5）Leong JV、et al: Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population. Am J Health Syst Pharm 68: 599-603, 2011

鉄則 7
添付文書の腎機能表記が CCr であっても eGFR を用いてよい。

今までの添付文書記載の腎機能として記載されている CCr は、ほとんど Jaffe 法による血清 Cr 値測定による。CCr_{Jaffe} は GFR に近似するため、eGFR を用いてもよいことを FDA が認めている。安全域の広い薬物であれば CCr_{Jaffe} の代わりに CCr_{Enz} を用いても大過ない。カルボプラチンなどのハイリスク薬で治験が CCr_{Jaffe} によって行われていることが明らかな場合は Cockcroft-Gault（CG）式の血清 Cr に患者の血清 Cr_{Enz} に 0.2 を加えた値を代入して求めた実測 CCr または推算 CCr が適しているという報告がある（Ando M, et al: Clin Cancer Res 6: 4733-4738, 2000）。

もともと Cockcroft-Gault（CG）式は Jaffe 法で測定された血清 Cr 値を用いて計算されたものです。ここで CCr_{Jaffe} とは Jaffe 法によって測定した Cr 値を基に実測した CCr または CG 式によって算出した推算 CCr と定義させていただきます。いままでの添付文書に示される腎機能表記は GFR ではなく CCr で記載されることがほとんどですが、ほとんどの医薬品の治験のほとんどが欧米、特に先進国で唯一皆保険制度のない米国中心で行われていたため、添付文書に記載された腎機能が CCr となっている場合には CCr_{Jaffe} と考えられるため、CCr≒GFR と考えて構わないと思われます。なぜなら、わが国の血清 Cr 値は現在では正確な酵素法によって測定されているのに対し、欧米の血清 Cr 値は酵素法よりも 0.2mg/dL 高めに測定される Jaffe 法（この方法では血清に含まれるピルビン酸、アスコルビン酸などにも反応するため、やや高値になりますが尿中にはピルビン酸などが含まれていないため Jaffe 法による尿中 Cr 濃度は酵素法と同じ値）では、血清 Cr 値のみ 20～30％高めの値になるため、Jaffe 法による CCr_{Jaffe} は、CCr_{enz} より 20～30％低くなります。これが丁度、CCr_{Jaffe} ではCrの尿細管分泌により、GFR より 20～30％高くなっている分と相殺され、CCr_{Jaffe}≒GFR となるのです。具体的な数字でわかりやすく示しますと、実測 CCr を測定するための以下の式は

実測 CCr（mL/min）=尿中 Cr 濃度（mg/dL）×尿量（L/日）/血清 Cr 濃度（mg/dL）となり、

健常成年男子では 1 日 1g を超える程度の Cr 排泄量（=Cr 産生量）があるため、血清 Cr 濃度が酵素法で 1.0 mg/dL であったとして酵素法で測定すれば、蓄尿による実測 CCr は GFR の 1.2～1.3 倍になり、尿中 Cr 濃度を 80mg/dL、1 日尿量を 1.5L とすると

酵素法による実測 CCr＝80mg/dL×1.5L/日/1.0 mg/dL =120mL/min となりますが、

Jaffe 法では血清 Cr 値のみ 0.2 mg/dL 高く測定されるので、

Jaffe 法による実測 CCr＝80mg/dL×1.5L/日/1.2 mg/dL =100mL/min になるため、実測 CCr_{Jaffe}≒GFR になります。

ただし欧米のクレアチニン測定法がすべて Jaffe 法とは限りません。筆者の知る範囲内では以下のようになります。

Jaffe 法: 韓国、タイ、南オーストラリア、ドイツ、北欧（デンマーク、フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン）、スペイン、イタリア、イラン、中国（台湾は Jaffe 法ですが、クレアチニンの標準物質を使っているため、酵素法に近いといわれています）。

酵素法: 日本、インド、ベルギー

IDMS（isotope dilution mass spectrometry)に準じた測定法: 米国、カナダ（2010 年までは Jaffe 法が主）

ただし製薬メーカーも各症例の治験時のクレアチニン測定法についてはよく把握していなかったのかもしれませんし、ブリッジング試験の際に、わが国の治験データを用いる場合に、血清 Cr 値に 0.2 を加えて Jafffe 法に合わせたのかどうかについてもよく分かっていないようです。また Jaffe 法によって測定していても既知濃度のクレアチニンの国際標準検体を用いて検量線を引いて正確に測定されている国も一部あることは、これらの解釈をより困難にしています。製薬メーカー、治験に関わったスタッフ、治験コーディネーターなどの、いずれもが血清 Cr 値についての臨床薬理学的配

慮がされたのかも不明ですし、すべての治験データを、きちんと Jaffe 法に合わせていたのかどうかもよく分かっていなかったのではないでしょうか。

表.腎機能に応じた薬用量の基になる
腎機能は米国ではeGFR≒ 推算CCr である

Stage		eGFR (mL/min/1.73m²)	CG式によるCCr (mL/min)
G1	正常または高値	≧90	≧90
G2	正常または軽度低下	60-89	60-89
G3a	軽度～中等度低下	45-59	45-59
G3b	中等度～高度低下	30-44	30-44
G4	高度低下	15-29	15-29
G5	末期腎不全(ESKD)	<15 保存期	<15 保存期
		透析	透析

http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM204959.pdfより引用

表.CG式作成に用いられた249名の年齢、腎機能と血清Cr値

年齢の範囲	平均年齢	患者数	平均血清Cr濃度 (mg/dL)	平均実測CCr (mL/min)	平均Cr排泄量 (mg/kg/24hr±SD)
18-29	24.6	22	0.99	114.9	23.6±5.0
30-39	34.6	21	1.08	98.6	20.4±5.1
40-49	46.2	28	1.17	95.4	19.2±5.8
50-59	54.4	66	1.49	77.9	16.9±4.6
60-69	64.6	53	1.39	57.6	15.2±4.0
70-79	74.4	42	1.78	38.6	12.6±3.5
80-92	85.1	17	1.39	37.4	12.1±4.1

血清Cr値は必ずしも低下しない

加齢に伴い実測CCr・Cr排泄量は著明に低下する

加齢に伴い腎機能も筋肉量も低下する。
だから血清Cr値は加齢とともに上がらない。

Cockcroft DW, Gault MH: Nephron 16: 31-41, 1976より引用

eGFRが腎機能として汎用されるようになる以前では、多くの臨床治験に用いられた腎機能はJaffe法による血清Cr値が主要であったことはおそらく間違いないと思われます。ただし新しい薬物で日本でのみ治験された薬物や2011年以降、IDMSに準じたクレアチニン測定法に変更後の米国・カナダで治験された薬物に関しては、添付文書に標準化eGFRで記載される薬物がこれから増えると思われます。新薬のSGLT2阻害薬のように最近の新薬は添付文書上の腎機能の記載が標準化eGFR(mL/min/1.73m²)になっていますが、FDAは表に示すように従来通りのCCr_{Jaffe}と同等に扱うことを推奨しています。

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016 1)には「Cockcroft-Gault式による推算CCr(mL/min)はJaffe法で測定された血清Cr値を用いて計算されたものであるため、わが国で一般的な、酵素法で測定されたCr値を用いる場合には、実測Cr値に0.2を加える」ことが推奨されています。日本の添付文書と全く同じ記載をしているのに、欧米ではあまり副作用が問題になっていないTS-1やカルボプラチンの副作用が日本では頻発している問題点を解決するための妙案だと思います。

引用文献

1) 日本腎臓学会, 他 編: がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス社, 2016

CG 式では男性では 1 年に約 1 mL/min ずつ推算 CCr が低下しますが、実は平均的な日本人の腎機能は加齢によってそんなには低下しないことが分かっています(左図、黒色で示す線)。この図で注目していただきたいのは、もともと腎機能の低い患者では加齢に伴い腎機能が急速に悪化しやすいということです(左図、青色で示す線)。入退院を繰り返している症例はこのような脆弱なフレイル症例に多いと考えられます。個別 eGFR(mL/min)は推算 CCr に比し、身長が考慮されているため、一般的にはより正確に腎機能を把握できます。しかし、寝たきり高齢者や筋疾患(筋ジストロフィーなど)、下肢切断などの筋肉量低下をきたす病態では、個別 eGFR(mL/min)、標準化 eGFR(mL/min/1.73m²)はともに腎機能を過大評価しやすくなります。一方、CG 式は重症な入院患者を基に作成されており、おそらく脆弱な症例を対象としたのでしょう。加齢とともに腎機能が著明に低下した症例から作成されています(表)。低下する腎機能を過小評価する傾向があるため(右図)、活動度の低い高齢者では eGFR よりも予測精度は一般的に高くなります。そのため、多くの感染症専門医や感染症専門(認定)薬剤師が個別 eGFR ではなく推算 CCr を使っています。フレイル・サルコペニア症例が罹患しやすい院内感染症(MRSA や緑膿菌感染症など)では低めに腎機能を推算する CCr のほうが予測精度が高いことを知っているからだと思います。なお、若年者では 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。

院内感染症などの特殊な症例を除けば、薬物の投与設計では個別 eGFR(mL/min)の方が推算 CCr よりも予測精度は優れていますが、入退院を繰り返す高齢者はやはり生理機能が低下している脆弱な状態であるため、通常の高齢者よりも腎機能は低めになりやすいかもしれません(左図)。

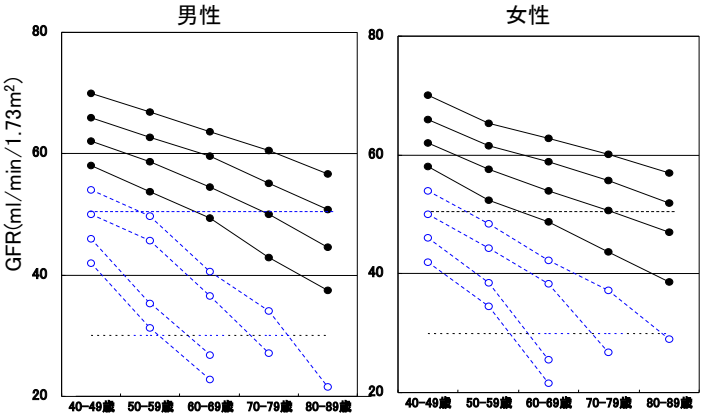


図. 加齢に伴う腎機能（GFR）低下のシミュレーション
（Imai E at el. Hypertens Res 31：433-441, 2008 より引用）

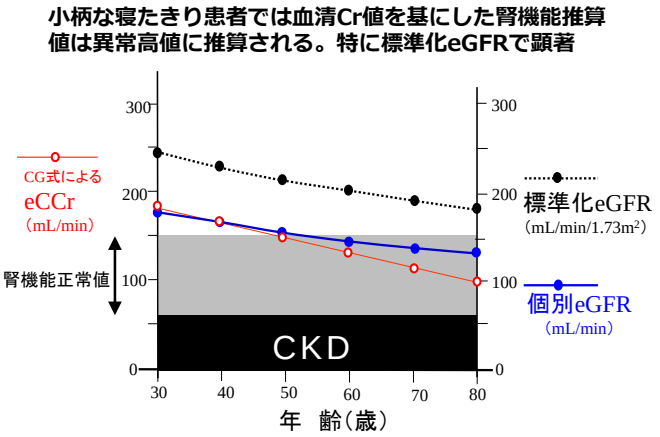


図.身長150cm、体重35kg（1.23m²）で血清Cr値0.25mg/dLの長期臥床女性の場合

ICU の若年者では標準化 eGFR が 150 mL/min/1.73m² 程度に上昇することがある。ARC の場合、血清 Cr 値は 0.6mg/dL 未満になることがあるが、本当に腎機能が高くなっているため、0.6 mg/dL を代入するラウンドアップ法を使わない。ARC では腎排泄性抗菌薬の過小投与が危惧される。

鉄則 8
60 歳未満で全身炎症（SIRS）により ICU 管理下にて血管作動薬・輸液の投与を受けている患者では、過大腎クリアランス（ARC）により腎機能が高くなっていることがある。

60 歳未満の腎機能正常者で、血管作動薬や輸液が投与されている全身性炎症反応症候群（SIRS）の患者（多くは ICU の症例）では、血清 Cr 値が 0.3～0.5 mg/dL に低下した場合、筋肉量が少ないのではなく腎機能が上昇していることがあります。60 歳以下で腎障害のない感染症が引き起こす SIRS の病態下では、血管作動薬（カテコラミンやバソプレシンなど）や輸液の投与により心拍出量増加や腎血流増加により過大腎クリアランス（ARC: augmented renal clearance）が発現し、通常 100 mL/min/1.73m² の標準化 eGFR が 150～160 mL/min/1.73m² に上昇し、抗菌薬の過小投与によって抗菌薬の効果が不十分になることがあります。この場合、eGFR や推算 CCr は腎機能を過小評価するため、蓄尿による実測 CCr による腎機能の正確な把握が推奨されていましたが 1)2)、2015 年には Rulz ら 3)が ARC では実測 CCr が ARC の検出に有用であるとしながらも、外傷患者では CKD-EPI 式（米国で開発された GFR 推算式で日本人には適さない）、CG 式などの腎機能推算式が最初のスクリーニングには使えることを報告しました。

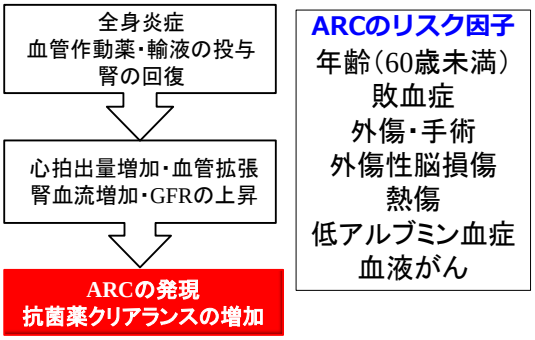


図.SIRS患者のARC発現メカニズム
Udy AA, et al: Curr Pharm Biotechnol 12: 2020-2029, 2011を改変

ARC では血清 Cr 値が低くても 0.6 mg/dL を代入するラウンドアップ法は行うべきではありません。ARC のリスク因子は①年齢（60 歳未満）、②敗血症、③外傷・手術、④外傷性脳損傷、⑤熱傷、⑥低アルブミン血症、⑦血液がんなどが提言されています（図）4)。

引用文献

1） Baptista JP, et al: A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. Crit Care 2011; 15: R139.
2） Udy AA, et al: A comparison of CKD-EPI estimated glomerular filtration rate and measured creatinine clearance in recently admitted critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. BMC Nphrol 14: 250, 2013
3） Ruts S, et al: Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission. Ann Intensive Care 5: 49, 2015
3） Udy AA, et al: ARC--augmented renal clearance. Curr Pharm Biotechnol 12: 2020-2029, 2011

鉄則 9
シスタチン C は軽度腎機能低下の感度は血清 Cr 値に優るが、末期腎不全では頭打ちになるので、血清 Cr 値の方が優れている。

シスタチン C は万能ではない。eGFRcys は筋肉の減少した症例には適しているが、筋肉量の多いアスリートの腎機能は予想に反し予測性は低い。甲状腺機能亢進症、高用量ステロイド投与、高度蛋白尿、2 型糖尿病などで血清シスタチン C 値は上昇し、腎機能を過小評価する。甲状腺機能亢進症・高用量ステロイドでは筋肉量が減少することがあり、血清 Cr 値では腎機能を過大評価されると、実測 CCr を測定するしか腎機能を評価できないこともある。

シスタチン C は全身の有核細胞から一定のスピードで産生され、全くタンパクと結合しないため 100%糸球体で濾過され、濾過後は 99%が近位尿細管で再吸収されてアミノ酸に分解されるため、シスタチン C として血中には戻ることはないとされています。そのため血中シスタチン C 濃度は GFR に依存します。血清 Cr 値に比し、食事や筋肉量、性差、運動、年齢差の影響を受けません 1)。また血清 Cr 値は GFR が 30～40 mL/min 前後まで低下しないと上昇しないのに対し、シスタチン C は GFR で 60～70 mL/min の早期の腎障害の進行を判断できるのが特徴です(右図)。

血清 Cr 値が 0.4mg/dL 以下で寝たきりの高齢者では血清 Cr 値が低いのだから、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、加齢に伴い若干、腎機能が低下しているかもしれないという時に有用なのがシスタチン C です。

シスタチン C は保険適応の関係上、3 カ月に 1 回しか測定できませんので、腎機能が安定している症例では、以後は血清 Cr 濃度の変化を基に予測するなどの工夫が必要です。CKD 診療ガイド 2012 では Horio ら 2)、および小児に関しては Uemura ら 3)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るので、以下に紹介します。日本腎臓病薬物療法学会の HP では、シスタチン C から標準化 eGFR、個別 eGFR だけでなく理想体重や体表面積も簡単に求めることができます(左図)。

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
小児:104.1/シスタチン C－7.80
体表面積補正をしない eGFRcys=eGFRcys×(体表面積/1.73)

シスタチン C の問題点

シスタチン C に関しては、甲状腺機能亢進症、高用量ステロイド投与、高度蛋白尿、2 型糖尿病などで血清シスタチン C 値は上昇し、腎機能を過小評価します。甲状腺機能亢進症・高用量ステロイドでは筋肉量が減少することがあり、このような場合、血清 Cr 値では

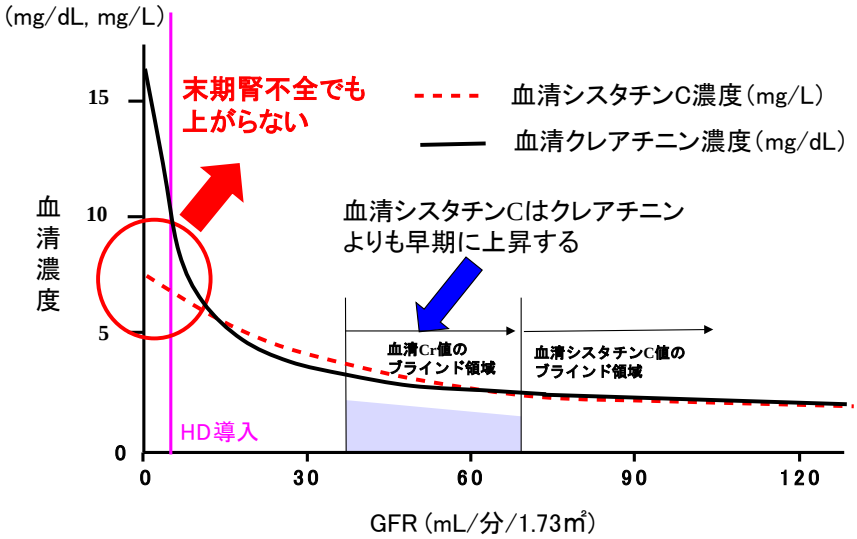


図. 血清シスタチンCと血清クレアチニン値の腎機能低下に伴う反応性

腎機能を過大評価するため、これらの症例では実測 CCr 以外に腎機能を正確に把握することができにくいと思われます。またシスタチン C の血中濃度は腎機能が低下すると 5～6 mg/L で頭打ちになることが分かっており、末期腎不全では腎機能を正確に反映できないため、血清 Cr 値が 2 mg/dL 以上になればシスタチン C の測定意義は低くなり、血清 Cr 値のみで腎機能を評価するのがよいでしょう。

引用文献

1） Grubb AO: Cystatin C-properties and use as diagnostic marker. Adv Clin Chem 35: 63-99, 2000
2） Adachi M, et al: Benefit of cystatin C in evaluation of renal function and prediction of survival in patients with cirrhosis. Hepatol Res 45: 1299-1306, 2015
3） Horio M, et al: GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. Am J Kidney Dis 61: 197-203, 2013
4） Uemura O, et al: Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol 18: 718-725, 2014

鉄則 10
ST 合剤、シメチジン、コビシスタットは尿細管における Cr の尿細管分泌を阻害するため、腎機能の悪化がなくても血清 Cr 値がわずかに上昇する。

これらの薬物の血清 Cr 値に及ぼす影響は最大で 30%であるが、実際にはそれより低く、トリメトプリムで 10～20%以下である（Br J Clin Pharmac 1981; 12: 701-703）。**クレアチンサプリメントの影響は 10～40%程度。**

H_2 遮断薬のシメチジン（タガメット®）は、クレアチニンの multidrug and toxin extrusion（MATE）1 および MATE2-K という有機カチオン/H^+交換輸送体（以前は有機カチオントランスポータと言われていました）を介した尿細管分泌を競合阻害することにより、また ST 合剤（バクタ®）中のトリメトプリムは MATE2-K の強力な阻害薬であり、併用により腎機能が悪化していなくても血清 Cr 値が軽度上昇することがあります。

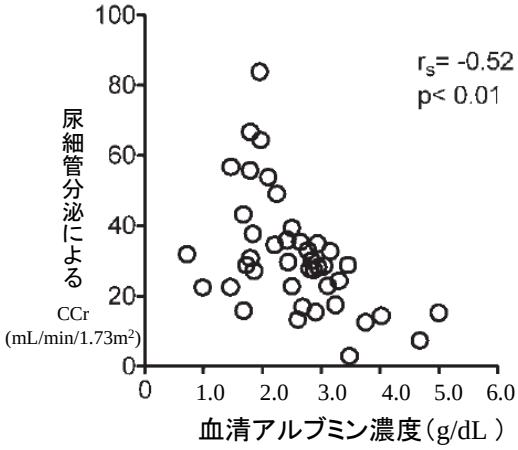
ただし、トリメトプリム、シメチジンともにアレルギー性の間質性腎炎の原因薬物になる可能性があることに留意する必要があります。最近、HIV 感染症治療薬スタルピリド®配合錠に含有されているコビシスタットも同様の機序で血清 Cr 値が軽度上昇することがあることが明らかになりました。

このような薬剤が投与されている場合は、GFR 推算式や CG 式による CCr などの予測式を用いることはできませんが、実測 CCr は GFR に近い値が得られる可能性があり、シスタチン C を用いると何の影響もなく腎機能を正しく評価できます。

附則 1
ネフローゼ症候群などによる低アルブミン血症や糖尿病患者ではクレアチニンの尿細管分泌が増加し、腎機能を過大評価してしまうことがある？

糖尿病患者で臨床試験をやっていますが、今のところ腎機能を過大評価する傾向は認められていません。

ネフローゼ症候群などによる低アルブミン血症ではクレアチニンの尿細管分泌が増加し、腎機能を過大評価する程度が大きくなります（図 11）。ただし総タンパク濃度との相関性は低いです 1）。また、同様の現象が糖尿病でも報告されており、血糖コントロールが不良な糖尿病患者ではクレアチニンの尿細管分泌が増加して腎機能を高く見積もることがあることが報告されています 2）。



Branten AJ, et al: Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 707-711.

図11.低アルブミン血症では尿細管のクレアチニン分泌が増加する

引用文献

1） Branten AJ, et al: Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 20: 707-711, 2005

2） Nakatani S, et al: Poor glycemic control and decreased renal function are associated with increased intrarenal RAS activity in Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 105: 40-46, 2014

附則 2
蓄尿 CCr は蓄尿忘れがないよう、「蓄尿忘れがあれば必ず伝えてください。連絡ミスがあると薬が効かなくなる恐れがあります」と指導する。

高齢のフレイル症例が日和見感染症に罹患した場合、1 回目の抗菌薬治療が失敗すれば二の矢が継げないことになってしまいます。特に尿中排泄率 90%と高いバンコマイシンの投与設計は腎機能低下に伴い難しくなります。このような時にも腎機能を正確に見積もるよう気を付けましょう。

栄養状態が悪く痩せた長期臥床高齢者では筋肉量が少ないため、eGFR、推算 CCr がともに高く見積もられる症例が多くあります。このような症例に対しては蓄尿による実測 CCr×0.715 を GFR として投与設計するとよいでしょう。ただし、高齢男性では前立腺肥大による排尿困難患者が多いため、短時間蓄尿は適していません。24 時間蓄尿が推奨されます。

蓄尿し忘れると腎機能を過小評価してしまいます。「絶対に蓄尿を忘れてはいけませんよ」と言われれば「忘れると怒られる」という心理が働きます。「蓄尿を忘れないほうがよいのですが、忘れることはよくあります。もしも忘れたら正直におっしゃって下さい。もしも正直に言ってくれなかったら、腎機能が悪いとみなされ、本当に必要な量より薬の量が減らされてしまいます。そうするとあなたの飲んでいる薬が効かなくなる恐れがあります」というように説明しましょう。

附則 3
高齢者の $eCCr_{Enz}$ には 0.789 をかけない。$eCCr_{Enz}$ に 0.789 をかけるのは若年者のみである。

CG 式による推算 CCr は腎機能が加齢による影響を受けやすい、つまり若年者では高く（GFR よりも CCr が高いのは当たり前ですからこれは問題ありません）、後期高齢者では低い（CG 式では 1 年に約 1 mL/min ずつ低下しますが、実は平均的な日本人の腎機能は加齢によってそんなには低下しないことが分かっています; 鉄則 7 の左図参照）という特性を持っていることを理解する必要があります。若年者であるほど推算 CCr は腎機能を過大評価してしまうので、0.789 倍して GFR として評価する必要があります。高齢者では腎機能を過小評価しがちですので、さらに 0.789 をかけるべきではありません。実際には入退院を繰り返す高齢のフレイル症例は、健康で入院しない高齢者と異なり、腎機能が低下していることが多いと考えられます。このような脆弱な患者には、CG 式による推算 CCr の方が eGFR よりも適していると言えるかもしれません。