塩酸バンコマイシン注初回投与設計における 血清シスタチン C の有用性に関する検討

栗原晋太郎^{*1}, 辻 隆弘², 光廣貴紀¹, 清水真吾¹, 本田和穂¹,
富田隆志⁴, 永井道明⁵, 中島浩一郎³, 中西敏夫³
庄原赤十字病院薬剤部¹, 同医療技術部検査技術課², 同内科³,
広島大学病院薬剤部⁴, 庄原市国民健康保険総領診療所⁵

Study on Cystatin C as a New Marker of Renal Function : Accuracy of Predicted Drug Concentrations Based on Cystatin C When Setting Initial Doses for Vancomycin Therapy

Shintaro Kurihara^{*1}, Takahiro Tsuji², Takanori Mitsuhiro¹, Shingo Shimizu¹,
Kazuho Honda¹, Takashi Tomita⁴, Michiaki Nagai⁵,
Koichiro Nakashima³ and Toshio Nakanishi³

Department of Pharmacy¹, Clinical Laboratory², Internal Medicine³,
Shobara Red Cross Hospital, Department of Pharmaceutical Services,
Hiroshima University Hospital⁴, Shobara City Soryo Clinic⁵

[Received December 13, 2007]
[Accepted May 20, 2008]

In clinical practice, the glomerular filtration rate (GFR) is often estimated from serum creatinine (S_{cr}). However, several recent studies have shown that serum cystatin C (SCysC) is a better parameter for the diagnosis of early impaired renal function than S_{cr} .

In this study, we measured SCysC and 24 hour creatinine clearance (CL_{cr}) levels in 102 in-hospital patients to determine if there was a relationship between the 2 parameters, finding that $1/SCysC$ was significantly positively correlated with CL_{cr} . From the results, we derived the simple formula $CL_{cr} = 65.45/SCysC - 3.36$ ($r = 0.79$, $p < 0.01$).

Using a formula including the one above we predicted vancomycin concentrations based on SCysC and compared them with actual vancomycin concentrations in 17 patients. Our analysis of the results showed that the formula had greater prediction accuracy for vancomycin concentrations than the Cockcroft & Gault equation which is based on S_{cr} .

These results suggest that SCysC is a better marker of renal function for setting initial doses of vancomycin and other drugs that are renally excreted.

Key words serum cystatin C, vancomycin, prediction accuracy, setting initial doses

緒 言

塩酸バンコマイシン(以下, VCM と略す)注の使用に際しては, 母集団パラメータを用いた初回投与設計が行われている。日本人成人の VCM 母集団薬物動態パラメータ(表 1)¹⁾において, VCM クリアランス(以下, CL_{vcm} と略す)はクレアチニンクリアランス(以下, CL_{cr} と略す)との相関が示されており, CL_{vcm} を正しく評価するため

には CL_{cr} を精度良く推定することが必要になる。 CL_{cr} の推定には, 血清クレアチニン(以下, S_{cr} と略す)濃度, 体重および年齢より推定する Cockcroft & Gault 式²⁾(以下, C & G 式と略す)が汎用されている。

S_{cr} は筋肉由来の代謝産物であり, その産生量は筋肉量に依存するため, 性別, 年齢, 人種および栄養状態など腎機能以外の要因で値が変化する。また, S_{cr} 濃度には creatinine blind area が存在し, 糸球体過剰(以下, GFR と略す)が 50 mL/min 以下, とくに 30 mL/min 以下

* 広島県庄原市西本町 2 7 10 ; 2 7 10, Nishihonmachi, Shobara-shi, Hiroshima, 727 0013 Japan

表1. 日本人成人のVCM母集団薬物動態
パラメータ報告値
(Two-Compartment Infusion Model)

母集団平均パラメータ	個体間変動
CL(L/hr)=0.0478×CL _{cr} [mL/min]	38.5%
K12(hr)=0.525	—
K21(hr)=0.213	28.6%
V _{ss} (L)=60.7	25.4%
個体内, 残差変動 →	23.7%

に低下するまで血中濃度が上昇しないことから早期腎機能マーカーとしては使用できないといわれ, 今日に至っている³⁾.

近年, 血清シスタチン C(以下, SCysC と略す)が新たな腎機能マーカーとして注目されている. SCysC は, 分子量 13 kD の塩基性低分子蛋白で, cysteine proteinase inhibitor の一つである⁴⁾. SCysC は全身の有核細胞から産生, 分泌され⁵⁾, 他の血漿蛋白と複合体を形成せず, 腎糸球体からろ過され, 近位尿管で再吸収される⁶⁾. SCysC 濃度は腎糸球体の早期障害を反映し, 腎前性の影響を受けないため, 腎機能を評価するにあたり, 年齢や性による筋肉量の差異を考慮する必要がないなどの利点があるとされる.

そこで, 庄原赤十字病院において SCysC 濃度, S_{cr} 濃度, C&G 式による推定 CL_{cr}(以下, CL_{crC&G} と略す)および庄原赤十字病院と同じ SCysC 濃度測定法より得られた既報の Larsson 式⁷⁾による推定 GFR(以下, GFR_{Larsson} と略す)と 24 時間法により算出した CL_{cr}(以下, CL_{cr24hr} と略す)の相関関係を検討した.

また, VCM 注初回投与設計への有用性を検討するうえで, VCM 血中濃度予測値を S_{cr} 濃度より算出した CL_{crC&G} を用いた場合と, SCysC 濃度より算出した CL_{cr}(以下, CL_{crSCysC}庄原と略す), または, 既報の GFR 推定式を用いた場合について比較評価した.

対象・方法

1. SCysC 濃度, S_{cr} 濃度, CL_{crC&G} および GFR_{Larsson} と CL_{cr24hr} 間の相関関係の検討

2006 年 1 月～2007 年 2 月の期間に庄原赤十字病院入院中の CL_{cr24hr} による腎機能評価を必要とする患者 102 例について, 同一日に SCysC 濃度, S_{cr} 濃度および CL_{cr24hr} を測定した.

1) SCysC 濃度, S_{cr} 濃度および尿中クレアチニン濃度の測定

SCysC 濃度の測定はネフェロメトリー法による

Behring Nephelometer (デイドベーリング(株))を用い, S_{cr} および尿中クレアチニン濃度の測定は酵素法(東芝メディカルシステムズ(株))を用いて行った. いずれも検体採取後速やかに測定した.

2) GFR_{Larsson}, CL_{crC&G} および CL_{cr24hr} の算出

対象患者の SCysC 濃度, S_{cr} 濃度, 尿中クレアチニン濃度, 24 時間尿量, 体重および年齢データを用いて表 2 に示す計算式により算出した.

3) 相関関係の検討

CL_{cr24hr} と 1/SCysC 濃度, 1/S_{cr} 濃度, CL_{crC&G} および GFR_{Larsson} 間の線形相関を回帰分析により評価するとともに, CL_{cr24hr} と CL_{crC&G} および GFR_{Larsson} 間の直線の傾きの差の検定⁸⁾を有意水準 5% にて行い, 回帰直線の同一性を検定した. 直線の傾きの差の検定は次式に従って行った.

$$S_1^2 = S_{y1y1}(1 - R_1^2)$$

$$S_2^2 = S_{y2y2}(1 - R_2^2)$$

$$S = \frac{S_1 + S_2}{n_1 + n_2 - 4}$$

$$t = \frac{|A_1 - A_2|}{S \sqrt{1/S_{x1x1} + 1/S_{x2x2}}}$$

表2. 24 時間法 CL_{cr} 算出式および CL_{cr}, GFR 推定式

➤ 24 時間法による CL _{cr} 算出式
$CL_{cr24hr} (mL/min) = \frac{\text{尿中クレアチニン} (mg/dL) \times V (mL)}{Scr (mg/dL)} \times \frac{1.48}{\text{体表面積} (m^2)}$ $\left[V = \frac{24\text{時間尿量} (mL)}{1440} \right]$
➤ CL _{cr} , GFR 推定式
① S _{cr} 濃度から CL _{cr} を推定
i) Cockcroft & Gault 式
$CL_{crC\&G} (mL/min) = \frac{(140 - Age) \times weight (kg)}{72 \times Scr (mg/dL)}$ <p>[女性に対しては, ×0.85]</p>
② SCysC 濃度から CL _{cr} を推定
ii) 庄原赤十字病院式
$CL_{crSCysC\text{庄原}} (mL/min) = \frac{A}{SCysC (mg/L)} + B$ <p>※ 上記 A および B は SCysC 濃度と CL_{cr24hr} の相関関係の検討より得られた結果を採用した.</p>
③ SCysC 濃度から GFR を推定
iii) Grubb2 式
$GFR_{Grubb2} (mL/min) = 99.19 \times SCysC (mg/L)^{-1.713}$ <p>[女性に対しては, ×0.823]</p>
iv) Larsson 式
$GFR_{Larsson} (mL/min) = 77.24 \times SCysC (mg/L)^{-1.2623}$

S_{x1x1} , S_{y1y1} , S_{x2x2} , S_{y2y2} は2群のそれぞれの変数の偏差平方和, R_1^2 , R_2^2 はそれぞれの群の重回帰係数, n_1 , n_2 は2群の標本数, A_1 , A_2 はそれぞれの群の回帰直線の傾きを示す.

2. VCM 注初回投与設計における予測精度の検討

2006年5月～2007年4月の期間に庄原赤十字病院入院中のVCM注投与患者17例から34検体(VCM注投与前:18検体,VCM注投与終了後1時間:16検体)を採取した.

1) VCM 血中濃度の測定

VCM注投与開始から3日以内に採血されたVCM血中濃度を予測精度の評価対象とした.

VCM血中濃度はfluorescence polarization immunoassay (FPIA)法によるAxSYM[®]アナライザー(アボットジャパン(株))を用い,採血後速やかに測定した.

2) SCysC 濃度および S_{cr} 濃度の測定

SCysC 濃度および S_{cr} 濃度は上述の相関関係の検討と同様の方法で測定した.なお,VCM注投与開始日の測定値を CL_{cr} および GFR の推定に用いた.

3) VCM 血中濃度の予測

対象患者の S_{cr} 濃度および SCysC 濃度から $CL_{crC\&G}$ ならびに $CL_{crSCysC庄原}$ を,また,身体情報を含まない SCysC 濃度からの GFR 推定式として選んだ Grubb 2 式⁹⁾による推定 GFR(以下, GFR_{Grubb2} と略す)および $GFR_{Larsson}$ をそれぞれ表2に示す計算式により算出した.

ここで, $CL_{crSCysC庄原}$ は CL_{cr24hr} と $1/SCysC$ 濃度の関係より得られた回帰式(図1)をもとに,表2の庄原赤十字病院式へ $A = 65.45$ および $B = -3.36$ を代入した.

この CL_{cr} または GFR を日本人成人の VCM 母集団薬物動態パラメータ報告値(表1)に CL_{cr} として代入し, population mean 法により VCM 血中濃度測定が行われた時点の VCM 血中濃度予測値を算出した.血中濃度の予測には VCM 注 TDM データ解析用ソフトウェア VCM-TDM Microsoft-Excel Version Ver.2.01(塩野義製薬(株))を用いた.

図1. CL_{cr24hr} と $1/SCysC$ 濃度の関係

4) 予測性の評価方法

VCM 血中濃度実測値と各推定式から得られた予測値との線形相関を,回帰分析により評価するとともに, $Y = X$ に対する直線の傾きの差の検定を有意水準 5% にて行い,回帰直線の同一性を検定した.

また,予測の偏りの指標である mean prediction error (ME: 偏り),予測精度の指標である mean absolute prediction error (MAE: 正確さ),root mean squared error (RMSE: 精度)ならびに,それぞれの 95% 信頼区間(以下, 95% C.I.と略す)を算出した¹⁰⁾.

$$ME = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})$$

$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |\text{予測値} - \text{実測値}|$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\text{予測値} - \text{実測値})^2}$$

ME, MAE および RMSE はそれぞれ上記の式に従って算出した.

なお,本研究は庄原赤十字病院倫理委員会の承認(2005年12月7日)に基づいて実施した.

結 果

1. SCysC 濃度, S_{cr} 濃度, $CL_{crC\&G}$ および $GFR_{Larsson}$ と CL_{cr24hr} 間の相関関係の検討

表3に対象とした患者背景を示した.

図1に CL_{cr24hr} と $1/SCysC$ 濃度の関係,図2に CL_{cr24hr} と $1/S_{cr}$ 濃度の関係,図3に CL_{cr24hr} と $CL_{crC\&G}$ の関係および図4に CL_{cr24hr} と $GFR_{Larsson}$ の関係における回帰式,相関係数および有意確率を示した.

CL_{cr24hr} は $1/SCysC$ 濃度, $1/S_{cr}$ 濃度, $CL_{crC\&G}$ および $GFR_{Larsson}$ のいずれとも有意な正の相関が認められた.

また, CL_{cr24hr} と $CL_{crC\&G}$ および $GFR_{Larsson}$ 間の回帰直線の同一性の検定において,傾きの差に有意差は認められなかった($p = 0.1008$).

2. VCM 注初回投与設計における予測精度の検討

表4に対象とした患者背景を示した.

1) 回帰分析と回帰直線の同一性の検定

庄原赤十字病院式, Grubb 2 式および Larsson 式の SCysC 濃度より VCM 血中濃度を推定した群は, C & G 式の S_{cr} 濃度より推定した群に比し $Y = X$ に近似していた(表5). C & G 式は他式に比し $Y < X$ の傾向が認められ(図5),予測値を過小評価(CL_{vcm} を過大評価)している可能性が示唆された.

また,回帰直線の同一性の検定において, C & G 式および Grubb 2 式より得られた回帰式の傾きの差は $Y = X$

表3. 患者背景；腎機能マーカー，CL_{crC&G} および GFR_{Larsson} と CL_{cr24hr} 間の相関関係の検討

年齢 (歳)	20~93 (69.7±11.4)
性別	男性；64.7% (66/102) 女性；35.3% (36/102)
身長 (cm)	134.6~183.0 (157.9±9.0)
体重 (kg)	32.0~125.0 (55.1±12.4)
糖尿病合併	62.7% (64/102)
高血圧症合併	58.8% (60/102)
高脂血症合併	39.2% (40/102)
血液透析例	5.9% (6/102)
SCysC 濃度 (mg/L)	0.46~4.52 (1.28±0.90)
Scr 濃度 (mg/dL)	0.4~10.4 (1.4±1.6)
CL _{cr24hr} (mL/min)	4.3~164.0 (64.3±35.2)
CL _{crC&G} (mL/min)	6.2~260.4 (58.8±34.5)
GFR _{Larsson} (mL/min)	11.5~208.7 (83.0±40.9)
診療科	内科72.5% (74/102) 外科18.6% (19/102) 循環器科5.9% (6/102) 整形外科2.0% (2/102) 耳鼻咽喉科1.0% (1/102)

(mean±SD)

図2. CL_{cr24hr} と 1/Scr 濃度の関係 図4. CL_{cr24hr} と GFR_{Larsson} の関係 図3. CL_{cr24hr} と CL_{crC&G} の関係

考 察

VCM 注初回投与設計では S_{cr} 濃度から CL_{crC&G} を算出し，母集団パラメータを用いた population mean 法により投与量を設定する方法が一般的である．VCM 注投与症例は免疫力の低下したコンプロマイズド・ホスト(易感染患者)の場合が多く，筋肉量の低下した高齢者や低栄養患者である傾向にある．

矢野らは CL_{cr24hr} と CL_{crC&G} とを比較し，CL_{crC&G} が約 80 mL/min 以下の症例においては，CL_{cr24hr} と良好な相関関係にあったが，S_{cr} 濃度が低値の場合，CL_{crC&G} が CL_{cr24hr} を大きく上回る可能性を示し，CL_{cr} の推定誤差が CL_{vcm} 推定に影響を与え得ることを報告している¹¹⁾．こうした観点に立つと，C&G 式では CL_{cr} が過大に算出され，これに基づいた投与設計では過量投与を引き起こす危険性がある．

これに対し，SCysC は S_{cr} に比し腎前性の影響を受けない内因性腎機能マーカーであるとされる．本研究において 1/SCysC 濃度および GFR_{Larsson} は強く CL_{cr24hr} と関連しており，これより得られた庄原赤十字病院式は

に対し有意差を認めたが，庄原赤十字病院式および Larsson 式より得られた回帰式は有意差を認めなかった．

2) ME，MAE および RMSE による予測性の評価

ME は庄原赤十字病院式が，MAE は Grubb 2 式が，RMSE は Larsson 式が，他の推定式に比し低値を示した(表 5)．

SCysC を用いた庄原赤十字病院式，Grubb 2 式および Larsson 式の ME，MAE および RMSE は Scr を用いた C&G 式に比しそれぞれ低値を示した．

表 4 . 患者背景 ; VCM 注初回投与設計における予測精度の検討

年齢 (歳)	49~95 (76.6±11.4)
性別	男性 ; 64.7% (11/17) 女性 ; 35.3% (6/17)
体重 (kg)	30~72 (52.9±11.0)
糖尿病合併	64.7% (11/17)
高血圧症合併	41.2% (7/17)
高脂血症合併	5.9% (1/17)
SCysC濃度 (mg/L)	0.75~3.4 (1.45±0.66)
Scr濃度 (mg/dL)	0.3~3.2 (1.0±0.7)
診療科	内科41.2% (7/17) 循環器科23.5% (4/17) 外科17.6% (3/17) 整形外科11.8% (2/17) 脳神経外科5.9% (1/17)
VCM点滴時間 (hr)	1.0~2.0 (1.91±0.26)
VCM注適応理由	敗血症41.2% (7/17), 肺炎23.5% (4/17), 創部感染11.8% (2/17), 骨髄炎5.9% (1/17), 膿胸5.9% (1/17), 腎盂腎炎[<i>Enterococcus faecium</i>]5.9% (1/17), 化膿性関節炎5.9% (1/17)

(mean±SD)

表 5 . 各推定式による予測性の評価

推定式	回帰式	相関係数 (p 値)	ME 95% C.I. (μ g/mL)	MAE 95% C.I. (μ g/mL)	RMSE 95% C.I. (μ g/mL)	p 値 (回帰式の傾きの逆の 検定 ; 対 Y=X)
C&G 式	$y=0.7357x+2.2006$	$r=0.8135$ ($p<0.01$)	- 1.64 - 3.39, 0.11	3.88 2.61, 5.15	5.38 2.83, 7.07	0.0060
庄原赤十字病院式	$y=0.8976x+2.1159$	$r=0.9140$ ($p<0.01$)	0.63 - 0.59, 1.85	2.80 2.00, 3.59	3.64 2.61, 4.43	0.1509
Grubb2 式	$y=0.8742x+0.3977$	$r=0.9278$ ($p<0.01$)	- 1.43 - 2.54, - 0.32	2.62 1.80, 3.44	3.55 2.23, 4.50	0.0470
Larsson 式	$y=0.8764x+0.9726$	$r=0.9200$ ($p<0.01$)	- 0.82 - 1.99, 0.35	2.64 1.85, 3.44	3.52 2.20, 4.47	0.0652

図 5 . 各推定式より得られた VCM 血中濃度予測値と実測値の関係

CL_{cr24hr} に対する 1/SCysC 濃度との線形相関を明らかにした CL_{cr} 推定式であると考えられた。

CL_{crC&G} は腎機能低下患者について予測性が良い^{12, 13)}とされる。本研究は糖尿病合併率 62.7%, 平均 CL_{cr24hr} 64.3 mL/min が示すとおり腎機能低下患者が多く含まれていた。こうした集団において、従来臨床の場で繁用されてきた C&G 式は CL_{cr24hr} の良好な予測式であり, SCysC 濃度を用いた Larsson 式も同等の有用性を持つ可能性が示唆された。

また, VCM 注初回投与設計における予測精度の検討において, C&G 式を用いた推定 VCM 血中濃度に比し庄原赤十字病院式および Larsson 式を用いたものが優れた予測能を有することが示唆された。本結果は, 最近の Okamoto ら¹³⁾, Tanaka ら¹⁴⁾ の VCM 血中濃度の推定に際し, S_{cr} 濃度に比し SCysC 濃度を用いた結果が優れていたという報告を支持する。

今回の検討では, SCysC からの GFR 推定値を CL_{cr} として代入した VCM 血中濃度予測値と CL_{crSCysC庄原}を用いた VCM 血中濃度予測値に大きな違いはなかった。しかし, CL_{cr} は GFR に比し一般的に高くなることが知られており, CL_{cr} を CL_{vcm} の変動要因としている VCM 母集団薬物動態パラメータを用いるうえでは, 庄原赤十字病院式を用いることがより理論的に妥当であると考えられた。

国際的には GFR による腎機能評価(CKD ステージ分類)を行う傾向にあり¹⁵⁾, また, CL_{cr24hr} は平成 18 年 4 月より保険算定不可となっていることから, わが国においても早急な GFR による腎機能評価が必要であり, VCM 母集団薬物動態パラメータにおいても SCysC あるいは GFR を組み込むことが課題と思われた。

VCM 注は初回投与設計に基づいて投与を開始した後, 血中濃度測定を行い投与方法の補正が行われる。VCM 血中濃度測定を外注する施設も多く, このような施設では, 特に初回投与設計における血中濃度推移の予測精度が重要となり, SCysC 濃度に基づく庄原赤十字病院式による初回投与設計の有用性が示唆された。

今後, 症例を重ね, 庄原赤十字病院式の妥当性を検証し, VCM 注のより適切な治療に貢献していきたいと考えている。

引用文献

- 1) M. Yasuhara, T. Iga, H. Zenda, K. Okumura, T. Oguma, Y. Yano, R. Hori, Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients, *Ther. Drug Monit.*, **20**, 139-148 (1998).
- 2) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine

- clearance from serum creatinine, *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 3) O. Shmeh, H. Golbetz, J.P. Kriss, B.D. Myers, Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients, *Kidney Int.*, **28**, 830-838 (1985).
- 4) O. Simonson, A. Grubb, H. Thysell, The blood serum concentration of cystatin C (-trace) as a measure of the glomerular filtration rate, *Scand. J. Clin. Invest.*, **45**, 97-101 (1985).
- 5) D.J. Newman, Cystatin C, *Ann. Clin. Biochem.*, **39**, 89-104 (2002).
- 6) E. Randers, E.J. Erlandsen, Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review, *Clin. Chem. Lab. Med.*, **37**, 389-395 (1999).
- 7) A. Larsson, J. Malm, A. Grubb, L.O. Hansson, Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **64**, 25-30 (2004).
- 8) 富田豊, 内山孝憲, エクセルを使ったバイオメカニズムのための統計学, バイオメカニズム学会誌, **28**, 221-225 (2004)
- 9) A. Grubb, J. Bjork, V. Lindstrom, G. Sterner, P. Bondesson, U. Nyman, A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than creatinine clearance using the Cockcroft-Gault formula, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **65**, 153-162 (2005).
- 10) L.B. Sheiner, S.L. Beal, Some suggestions for measuring predictive performance, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **9**, 503-512 (1981).
- 11) 矢野義孝, 尾熊隆嘉, 安原真人, 伊賀立二, 全田浩, 奥村勝彦, 堀了平, パンコマイシン TDM における母集団薬物速度論的解析と評価, TDM 研究, **14**, 231-236 (1997).
- 12) K.D. Lake, C.D. Peterson, A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy, *Pharmacotherapy*, **5**, 340-344 (1985).
- 13) G. Okamoto, T. Sakamoto, M. Kimura, Y. Ukishima, A. Sonoda, N. Mori, Y. Kato, T. Maeda, Y. Kagawa, Serum cystatin C as a better marker of vancomycin clearance than serum creatinine in elderly patients, *Clin. Biochem.*, **40**, 485-490 (2007).
- 14) A. Tanaka, K. Suemaru, T. Otsuka, K. Ido, T. Nishiyama, I. Sakai, H. Hasegawa, T. Inoue, M. Murase, M. Yasukawa, H. Araki, Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin C as a new marker of renal function, *Ther. Drug Monit.*, **29**, 261-264 (2007).
- 15) A.S. Levey, K.U. Eckardt, Y. Tsukamoto, A. Levin, J. Coresh, J. Rossert, D. De Zeeuw, T.H. Hostetter, N. Lameire, G. Eknoyan, Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), *Kidney Int.*, **67**, 2089-2100 (2005).