血清シスタチン C 濃度を用いた塩酸バンコマイシン 簡易初回投与法の設定

田中亮裕¹, 末丸克矢^{*1}, 大塚 尚², 渡邊真一¹, 西宮達也³,
井上智喜², 村瀬光春³, 荒木博陽¹
愛媛大学医学部附属病院薬剤部¹, 松山市民病院薬局²
愛媛大学医学部附属病院診療支援部³

Simple Method for Setting Initial Doses of Vancomycin Using Serum Cystatin C Concentrations

Akihiro Tanaka¹, Katsuya Suemaru^{*1}, Takashi Otsuka², Shinichi Watanabe¹,
Tatsuya Nishimiya³, Tomoyoshi Inoue², Mitsuharu Murase³ and Hiroaki Araki¹

Division of Pharmacy, Ehime University Hospital¹,
Department of Hospital Pharmacy, Matsuyama Shimin Hospital²,
Division of Laboratory Medicine, Ehime University Hospital³

[Received May 13, 2009
Accepted August 19, 2009]

A recent meta-analysis has shown that the serum cystatin-C concentration is a superior marker to serum creatinine for estimating the glomerular filtration rate (GFR). In this study, we investigated the relationship between serum vancomycin (VCM) and cystatin-C concentrations to establish a simple method of setting initial doses for VCM therapy.

We conducted a non-parametric analysis in which data from 140 patients treated with VCM for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection were divided into 2 groups (a once-a-day group (n = 54) and a twice-a-day group (n = 86)). The GFR was estimated using the equation of Hoek based on the serum cystatin-C concentration.

In the once-a-day group, VCM dose/serum VCM trough concentration (D/C) ratios were significantly different among 4 subgroups established on the basis of GFR. The subgroups were GFR < 20, 20-40, 40-50 and 50 ≥ mL/min and the average D/C ratios in them were 28.4, 57.2, 87.9 and 170.3, respectively. In the twice-a-day group, D/C ratios varied significantly among 3 subgroups based on GFR, which were GFR < 50, 50-80 and ≥ 80 mL/min, and the average D/C ratios in them were 75.0, 149.9 and 264.0, respectively.

Based on these findings, we simply established the following initial dosage regimens for VCM using GFRs estimated from serum cystatin-C concentrations: 500 mg q.o.d for GFR < 20, 500 mg s.i.d for GFR of 20-40, 1000 mg s.i.d for GFR of 40-50, 1500 mg b.i.d for GFR of 50-80 and 2000 mg b.i.d for GFR ≥ 80. In conclusion, we consider that serum cystatin-C concentrations are a useful basis for setting initial doses of VCM, in particular for patients with a GFR < 80.

Key words glomerular filtration rate, cystatin-C, initial dose setting, vancomycin

緒 言

グリコペプチド系抗生物質であるバンコマイシン (VCM)は, グラム陽性菌に対して殺菌的に作用し, 静脈内投与によるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)感染症の治療などに用いられる. VCM は腎排泄型の薬剤であることから, 静脈内投与時には患者の腎機能に応じて VCM の投与量や投与間隔を調節する必要がある¹⁾.

VCM の初回投与量設定にはさまざまなノモグラムが応用されているが²⁻⁶⁾, 特に高齢者では, その VCM 血中濃度の予測精度が大きく低下することが報告されている⁷⁻⁹⁾. その要因の一つとして, 腎機能の指標に血清クレアチニン濃度を用いていることが挙げられる. 通常, 臨床では Cockcroft and Gault 式¹⁰⁾を用いて, 血清クレアチニン濃度から推定クレアチニンクリアランス値を算出し, 腎機能の評価している. しかし, クレアチニンの産生量は筋肉量に依存するため, 高齢者, 女性など筋肉量の少ない患者では成人と比べ血清クレアチニン濃度が低

* 愛媛県東温市志津川; Shitsukawa, Toon-shi, Ehime, 791 0295 Japan

値を示す。また、クレアチニンは糸球体ろ過のほか、尿管から有機カチオントランスポーターにより分泌されるため¹¹⁾、蓄尿により測定したクレアチニンクリアランスであっても分泌を受けただけ真のGFRよりも高値を示す。これらの欠点を持ったクレアチニンによる腎機能の評価は、患者の腎機能を過大評価する危険性がある¹²⁻¹⁴⁾。

近年、新規腎機能の指標として内因性腎機能マーカーであるシスタチンCが注目されている。シスタチンCは122のアミノ酸からなる13kDaの低分子蛋白で、cysteine protease inhibitorの一つである。また、シスタチンCは全身の有核細胞に発現しており、house-keeping geneをコードしているため、炎症などの細胞外の影響を受けにくく、年齢によらず産生量も一定であるため¹⁵⁻¹⁷⁾、シスタチンCを用いて腎機能の評価することはクレアチニンと比較して有用であることが知られている¹⁸⁾。われわれは、すでにpopulation mean法によるVCMの初回投与設計において、シスタチンCを用いて予測濃度を算出した結果、クレアチニンと比較してVCM血中濃度の予測精度が優れていることを報告している^{19,20)}。しかし、population mean法はコンピュータなどで計算する必要があるため、多忙な臨床現場で用いるためには簡易な指標が望ましいが、シスタチンCを用いてVCMの簡易な投与法を設定した報告はないのが現状である。

そこで本論文では、12時間ごとあるいは24時間ごとに投与された症例を対象に、血清シスタチンC濃度を用いたノンパラメトリック解析を行い、VCMの簡易な初回投与法を構築し、その評価を行ったので報告する。

方 法

1. 対象患者

VCM投与法設定の検討では2004年6月から2004年12月の間に、愛媛大学医学部附属病院および松山市民病院の入院患者でVCMの血中濃度測定依頼のあった患者140名を対象とした。また、新規VCM初回投与法の

評価には、2005年1月から2005年3月の間に、愛媛大学医学部附属病院および松山市民病院の入院患者でVCMの血中濃度測定依頼のあった患者のうち、新たに設定したVCM初回投与法で投与され、VCM投与開始後3~7日の間にトラフ血中濃度を測定した21名(検証患者群)を対象とした。これらの患者背景を表1に示す。

2. VCM血中濃度測定方法

採血はVCM投与開始後3~7日の間に次回投与直前(トラフ)に行った。血液は3000rpm10分で遠心分離し、得られた上清中のVCM濃度をTDx FLxアナライザー(ダイナボット)にて蛍光偏光免疫測定法により測定した。測定ごとに試薬のコントロールが規定内であることを確認した。

3. 血清シスタチンCの測定

保険適応ではない目的で血清シスタチンCを測定するため、愛媛大学医学部倫理委員会および松山市民病院倫理委員会の承認および患者の同意を得た後、VCM血中濃度測定後の残りの血清を用いて測定した。測定にはデイトベリング社の「Nラテックス シスタチンCキット」を用い、N-Latex C Behring BN prospecで測定した。変動係数(CV値)は4.1%であった。

4. 血清シスタチンC濃度からの推定GFRの算出

以前のわれわれの検討において、VCMの投与設計を行う際には、Hoekの式²⁰⁾を用いることが有用であることが明らかになっている²¹⁾。そこで今回の検討では、血清シスタチンC濃度からの推定GFR値の算出はHoekの式を用いた。

Hoekの式

$$\text{推定 GFR (mL/min)} = (-4.32 + 80.35 / (\text{血清シスタチンC 濃度 (mg/L)}) \times \text{体表面積 (m}^2\text{)}) / 1.73 \text{ m}^2$$

なお、体表面積の算出は、DuBios-Dubois式²²⁾を用いた。

表1. 対象患者背景

	1日1回投与群	1日2回投与群	検証患者群
患者数	54	86	21
女性	18	27	9
年齢 (歳)	75±15	64±19	67±17
身長 (cm)	155±10	160±9	161±10
体重 (kg)	53±9	55±12	51±11
血清シスタチン濃度 (mg/L)	1.8±0.7	1.2±0.4	1.4±0.6
GFR (mL/min)	40±17	66±23	56±26
血清VCM濃度 (μg/mL)	10.7±4.8	11.6±6.5	10.7±4.0

平均±S.D.

GFR: glomerular filtration rate

VCM: vancomycin

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

5. VCM トラフ血中濃度と腎機能との関係

VCM トラフ血中濃度と推定 GFR 値との関係を検討するため、VCM 血中濃度を定常状態と仮定し、VCM 血中濃度測定時の 1 日投与量を VCM トラフ血中濃度で除した血中濃度あたりの投与量(D/C 比)を算出した。トラフ濃度は 1 日投与量が同じであっても、投与間隔の違いにより大きな差が生じることから、対象患者を 1 日 1 回投与群 54 名と等用量、等間隔で投与された 1 日 2 回投与群 86 名に分類し、1 日 1 回投与群および 1 日 2 回投与群における推定 GFR 値と D/C 比との相関関係を検討した。

6. 腎機能別 VCM 初回投与法の設定

一般に腎排泄型薬剤のノモグラムは、薬物クリアランスと腎機能の関係から得られた回帰直線の結果や、母集団パラメータから求められるが、それらに依存しないノンパラメトリック解析による投与法設定も提唱されている⁵⁾。ノンパラメトリック解析は D/C 比と GFR 値は正の相関がある仮定の上、VCM 初回投与法の設定を直線的な相関関係のモデル式に基づくものではなく、GFR の幅をもった群ごとに行うものである。すなわち、D/C 比に有意差が認められる GFR 値の幅を算出することにより、GFR の層別化に基づいた初回投与法を設定できる利点があるが、用法ごとに多くの症例が必要となる⁵⁾。今回の検討では、ノンパラメトリック解析を用いて、1 日 1 回投与群および 1 日 2 回投与群で患者を推定 GFR 値で 10 mL/min ごとに分類し、各群における D/C

比を比較することにより層別化し、各群における平均 D/C 比から目標トラフ濃度が 10 μg/mL 付近となるように投与量を設定した。また、わが国の VCM 製剤は 1 バイアル 500 mg であることから 1 回投与量は 500 mg, 750 mg, 1000 mg のいずれかに設定した。

統計学的解析において群間の比較は one-way ANOVA と Tukey-Kramer test により解析を行った。有意水準はすべてにおいて $p < 0.05$ とした。

7. 新規 VCM 初回投与法の評価

新たに設定した VCM 初回投与法で投与された検証患者群 21 名を対象とし、測定した VCM トラフ血中濃度が 5–15 μg/mL であった例を有効と判定した²³⁾。

結 果

1. VCM トラフ血中濃度と推定 GFR 値との関係

1 日 1 回投与群および 1 日 2 回投与群における推定 GFR 値と D/C 比との相関関係を検討した結果を図 1 に示す。両群ともに推定 GFR 値と D/C 比との間に良好な相関性が認められ、その相関係数(r)はそれぞれ 0.86, 0.79 であった。1 日 1 回投与群と 2 回投与群との間に大きな違いはみられなかった。

2. 腎機能別 VCM 初回投与法の設定

1 日 1 回投与群および 1 日 2 回投与群において推定 GFR 値で 10 mL/min ごとに分類し、各 GFR 群における平均 D/C 比を算出した結果を表 2 に示した。1 日 1 回投与群で各 GFR 群における D/C 比を比較した結果、

図 1. 1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群における推定 GFR 値と D/C 比との相関関係

1 日 1 回投与群: $y = 2.92x - 32.72$ $r = 0.86$ ($p < 0.01$) 傾きの 95% 信頼区間 (2.44 - 3.40)

1 日 2 回投与群: $y = 2.90x - 39.65$ $r = 0.79$ ($p < 0.01$) 傾きの 95% 信頼区間 (2.40 - 3.39)

D/C: Dose/Concentration 投与量(mg/day)/VCM 血中濃度(μg/mL)

GFR < 20 群と 20-30 群, 20-30 群と 40-50 群, 40-50 群と 50-60 群との間で有意な差が認められた。また, 1 日 2 回投与群においても GFR < 30 群と 50-60 群, 50-60 群と ≥ 80 群との間に有意な差が認められた。

次に, D/C 比に有意差が認められなかった各 GFR 群同士を同一のグループとして層別化し, それぞれのグループにおける平均 D/C 比を算出した(図 2)。すなわち, GFR 別に, 1 日 1 回投与群では 4 グループ(GFR < 20, 20-40, 40-50 および ≥ 50), 1 日 2 回投与群では 3 グループ(GFR < 50, 50-80 および ≥ 80)に分類した結果, 平均 D/C 比は 1 日 1 回投与群でそれぞれ 28.4,

57.2, 87.9, 170.3, 1 日 2 回投与群ではそれぞれ 75.0, 149.9, 264.0 となった。

腎機能別にグループ化し得られた平均 D/C 比の値から VCM トラフ濃度が 10 $\mu\text{g/mL}$ となるような投与量を算出した。GFR ≥ 50 の患者群については 1 日 2 回投与群において GFR < 50 群, 50-80 群に有意な差が認められたこと, また 1 日 1 回投与法では 1 回投与量が 1000 mg を超えることから 1 日 2 回投与を選択した。

GFR < 20 群において平均 D/C 比は 28.4 であったことから, 算定 1 日投与量は 284 mg であるが, 1 回 500 mg と投与量を設定していることから隔日投与とした。20

表 2. 1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群における推定 GFR 値と平均 D/C 値

1日1回投与群			1日2回投与群		
GFR (mL/min)	患者数	平均D/C (L/day)	GFR (mL/min)	患者数	平均D/C (L/day)
<20	7	28.4 $\pm$ 4.3	<30	4	56.2 $\pm$ 23.8
20-30	8	47.2 $\pm$ 9.0	30-40	9	53.5 $\pm$ 7.6
30-40	11	64.6 $\pm$ 26.3	40-50	10	102.0 $\pm$ 49.5
40-50	18	87.9 $\pm$ 27.0	50-60	6	142.8 $\pm$ 81.3
50-60	5	144.3 $\pm$ 62.9	60-70	24	136.8 $\pm$ 41.1
≥ 60	5	196.3 $\pm$ 61.2	70-80	15	173.5 $\pm$ 45.5
			≥ 80	18	278.3 $\pm$ 102.3

*, $p < 0.05$, one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey-Kramer test.

図 2. 1 日 1 回投与群と 1 日 2 回投与群における腎機能別平均 D/C 比の比較

*, $p < 0.05$, one-way ANOVA followed by Tukey-Kramer test.

40 群では 1 日 1 回投与で平均 D/C 比は 57.2 であり、算定 1 日投与量は 572 mg となるため、1 日 1 回 500 mg と設定した。40 50 群での 1 日 1 回投与の平均 D/C 比は 87.9、算定 1 日投与量は 879 mg となるため、1 日 1 回 1000 mg と設定した。

50 80 群では 1 日 2 回投与での平均 D/C 比は 149.9 であり、算定 1 日投与量は 1499 mg となるため、1 日 2 回投与 1 回 750 mg と設定した。GFR $\geq$ 80 群では 1 日 2 回投与での平均 D/C 比は 264.0、算定 1 日投与量は 2640 mg であるが、添付文書に記載されている用法・用量を考慮して 1 日 2 回 1 回 1000 mg と設定した。算出された VCM 初回投与法を表 3 に示す。

3. 新規 VCM 初回投与法の評価

トラフ濃度が目標濃度($10\mu\text{g/mL}$) $\pm 5\mu\text{g/mL}$ を推移したのは 21 例中 15 例(71%)であった。特に、GFR < 80 の症例ではトラフ濃度が有効域に達したのは 18 例中 15 例(83%)であった(図 3)。

考 察

VCM の治療域についてはトラフ濃度のみならずピーク濃度を $25\mu\text{g/mL}$ 以上に保つことが必要であるとの報告がある²⁴⁾。しかし、ピーク濃度と腎機能障害・聴覚障害との関連性はなく、測定する必要はないことが米国における VCM の血中濃度モニタリングに関する総説で示されている²⁵⁾。また、VCM の治療効果は AUC/MIC に相関するとの報告があることから²⁶⁾、ピーク濃度は有効性・安全性を評価する上で必ずしも必要な採血ポイントではないことが推察される。したがって、今回の検討においては VCM トラフ濃度のみで有効域を設定した。

Hoek の式を用いて算出した推定 GFR 値と D/C 比との相関関係を検討した結果、相関係数(r)は 1 日 1 回投与群で 0.86、1 日 2 回投与群で 0.79 と良好な相関性が認め

図 3. 新規 VCM 初回投与法による VCM トラフ濃度の評価

- 有効域に達した症例
- 有効域から外れた症例

られた。本研究で推定 GFR 値の算出に用いた Hoek の式は GFR の指標として Gold standard の一つとして知られている $^{125}\text{-I}$ -iothalamate クリアランスとの関係から算出された式である。血清シスタチン C 濃度を用いて Hoek の式で算出した推定 GFR 値は血清クレアチニン濃度を用いて Cockcroft and Gault 式から算出した推定クレアチニンクリアランス値と比較して $^{125}\text{-I}$ -iothalamate クリアランスとの誤差は有意に小さいことが報告されている²⁰⁾。また、今回の対象患者の平均年齢が 70 歳を越えており、年齢の影響を受けにくい特性をもつシスタチン C を用いることにより、正確な腎機能評価を行うことが可能であったために、推定 GFR 値と D/C 比の良好な相関関係が認められたと考えられる。また、血清シスタチン C 濃度を用いて算出した推定 GFR 値と VCM クリアランスの間にも良好な相関関係が認められていることが報告されており^{27, 28)}、血清シスタチン C 濃度を用いて算出した推定 GFR 値を用いて VCM の投与設計を行うことは有用であると思われる。

今回の研究において、VCM 投与設定法は臨床で一般的に用いられる 12 時間ごと、24 時間ごとの投与を前提として設定した。しかし、GFR < 20 では例外的に 48 時間ごとの投与として設定した。これはわが国の VCM 製剤が 1 バイアル 500 mg 製剤であり、1 日 1 回 250 mg の投与法を推奨しても、臨床では医師の判断で 1 回 500 mg を隔日投与する例がしばしばみられるため、実際の現場に即した投与法を設定したものである。しかしながら、48 時間ごとの投与されたデータを用いていないため、実際の血中濃度は低くなる可能性があるため注意が必要であると思われる。

今回の検討において、推定 GFR 値で 10 mL/min ごとに分類して平均 D/C 比を算出した。推定 GFR 値によって、患者数のバラツキが大きく、D/C 比の有意差検定の結果に影響を及ぼしている可能性は否定できない。事

表 3. 成人における推定 GFR 値別 VCM 初回投与法

GFR (mL/min)	投与法
< 20	1回500 mgを隔日投与
20 - 40	1日1回 500 mg
40 - 50	1日1回 1000 mg
50 - 80	1日2回 1回 750mg
≥ 80	1日2回 1回 1000mg

GFR ≥ 80 かつ若年者に対しては $5\mu\text{g/mL}$ を下回る可能性がある

実, 1日2回12時間ごとの投与群において回帰直線から大きく外れた症例が2例あった。いずれも50歳の男性の症例であったが, 共通する特徴は見出さなかった。しかし, GFRごとにグループ化することによって, 患者数のバラツキによる影響を小さくすることができたと考える。また, 本投与法はVCM投与開始後血中濃度を測定し, ペイジアン法により投与法を再設定することを前提としているものであるため, いずれの症例においてもVCM投与開始後血中濃度を測定する必要がある。

今回われわれが新たに開発した簡易型新規VCM投与法の評価を行った結果, 有効域に達した例は71%であり, 特にGFR<80の症例では83%に達した。しかしながら, GFR $\geq$ 80の症例ではVCM血中濃度が5 μ g/mLを下回る例が3例みられた。この3例は30, 33, 49歳の患者の症例であり, GFR $\geq$ 80かつ若年者への投与は標準的な投与量である1日2000mgでは不十分である可能性が示唆された。したがって, GFR $\geq$ 80かつ若年者に対しては5 μ g/mLを下回る可能性があり(表3), また, 1日2000mg以上の投与については安全性が確立しておらず, 今後さらなる検討が必要であると思われる。一方, 本投与法で有効域に達した割合は, クレアチニンをを用いたVCM初回投与法で有効域に達した割合として報告されている52~62%²³⁾よりも高い割合を示した。これは特にGFR<80の患者において高い割合を示したためであると考えられ, 特にGFR<80の患者において本投与法が有用であることが示唆された。

わが国において平成18年4月より蓄尿によるクレアチニンクリアランスの算出は保険算定から除外されており, それに代わる腎機能評価法としてシスタチンCが注目されている¹⁷⁾。本研究はシスタチンCを用いてVCMの簡易な初回投与法を提示した初めての報告である。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VCMの初回投与設計の予測精度が極めて重要となってくるとと思われる。また, VCMの初回投与法を簡易にすることにより, 薬剤師の病棟活動等で速やかに使用することが可能となり, 投与初期からの適切なVCM治療に貢献できるものと考ええる。

引用文献

- 1) 森田邦彦, 谷川原祐介, MRSA感染症治療に用いられる抗生物質のTDM - そのピーク値とトラフ値の意義 -, 化学療法の領域, **17**, 241-247 (2001).
- 2) R.C. Moellering, D.J. Krogstad, D.J. Greenblatt, Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage, *Ann. Intern. Med.*, **94**, 343-346 (1981).
- 3) G.R. Matzke, R.W. McGory, C.E. Halstenson, W.F. Keane, Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **25**, 433-437 (1984).
- 4) 前田頼伸, 小西敏夫, 西園寺真二, 船越幸代, 中村護, 仁井雅子, 正木史子, 突合皐月, バンコマイシンの初期投与方法の検討, *病院薬学*, **25**, 517-524 (1999).
- 5) 伊藤功治, 中根茂喜, 成田麻理子, 水谷義勝, 前田頼伸, 藤井裕史, 林知宏, 河村孝彦, 腎機能別の過量投与危険率を根拠とした塩酸バンコマイシン(VCM)初期投与量設定法, *医療薬学*, **32**, 1195-1203 (2006).
- 6) 矢野義孝, 尾熊隆嘉, Visual Basicによるペイジアン法に基づくTDM支援のための体内動態解析ソフトウェアの開発, *TDM研究*, **14**, 179-188 (1997).
- 7) 松山進, 飯塚恭弘, 松尾恵史, VCM-TDMにおける血清クレアチニン値の補正方法について, *TDM研究*, **21**, 111-112 (2004).
- 8) 佐藤美紀, 篠崎公一, 小島章嗣, 佐古兼一, 厚田幸一郎, バンコマイシン母集団薬物動態モデル3種の比較検討, *TDM研究*, **18**, 286-290 (2001).
- 9) 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*, **23**, 221-225 (2006).
- 10) D.W. Cockcroft, M.H. Gault, Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron.*, **16**, 31-41 (1976).
- 11) Y. Urakami, N. Kimura, M. Okuda, S. Masuda, T. Katsura, K. Inui, Transcellular transport of creatinine in renal tubular epithelial cell line LLC-PK1, *Drug. Metab. Pharmacokinet.*, **20**, 200-205 (2005).
- 12) L. Duncan, J. Heathcote, O. Djurdjev, A. Levin, Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing?, *Nephrol. Dial. Trans.*, **16**, 1042-1046 (2001).
- 13) E.J. Lamb, S.E. O'Riordan, M.P. Delaney, Kidney function in older people: pathology, assessment and management, *Clin. Chim. Acta.*, **334**, 25-40 (2003).
- 14) P.J. Swedko, H.D. Clark, K. Paramsothy, A. Akbari, Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients, *Arch. Intern. Med.*, **163**, 356-360 (2003).
- 15) G. Filler, A. Bokenkamp, W. Hofmann, T.L. Bricon, A. Grubb, Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research, *Clin. Biochem.*, **38**, 1-8 (2005).
- 16) A.O. Grubb, Cystatin C - Properties and use as diagnostic marker, *Adv. Clin. Chem.*, **35**, 63-99 (2000).
- 17) A. Tanaka, K. Suemaru, H. Araki, A new approach for evaluating renal function and its practical application, *J. Pharmacol. Sci.*, **105**, 1-5 (2007).
- 18) V.R. Dharnidharka, C. Kwon, G. Stevens, Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis, *Am. J. Kidney. Dis.*, **40**, 221-226 (2002).
- 19) A. Tanaka, K. Suemaru, T. Otsuka, K. Ido, T. Nishimiya, I. Sakai, H. Hasegawa, M. Yasukawa, T. Inoue, M. Murase, 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).
- 20) F.J. Hoek, F.A. Kemperman, R.T. Krediet, A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate, *Nephrol. Dial. Transplant.*, **18**, 2024-2031 (2003).

- 21) A. Tanaka, K. Suemaru, T. Otsuka, K. Ido, T. Nishimiya, I. Sakai, H. Hasegawa, M. Yasukawa, T. Inoue, M. Murase, H. Araki, Hoek's formula, a cystatin C-based prediction formula for determining the glomerular filtration rate, is the most effective method for adjusting the dosage of Vancomycin, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **45**, 592-597 (2007).
- 22) D. DuBois, E.F. DuBois, A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known, *Arch. Intern. Med.*, **17**, 863-871 (1916).
- 23) 寺町ひとみ, 畠山裕充, 松下良, 今井幸夫, 宮本謙一, 辻彰, 成人 MRSA 患者におけるバンコマイシンの初期投与量推定法の比較検討, *医療薬学*, **28**, 530-540 (2002).
- 24) T. Iwamoto, Y. Kagawa, M. Kojima, Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving Vancomycin, *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 876-879 (2003).
- 25) M. Rybak, B. Lomaestro, J.C. Rotschafer, R. Jr. Moellering, W. Craig, M. Billeter, J.R. Dalovisio, D.P. Levine, Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **66**, 82-98 (2009).
- 26) P.A. Moise, A. Forrest, S.M. Bhavnani, M.C. Birmingham, J.J. Schentag, Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*, *Am. J. Health Syst. Pharm.*, **57** Suppl 2, S4-S9 (2000).
- 27) 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).
- 28) 栗原晋太郎, 辻隆弘, 光廣貴紀, 清水真吾, 本田和穂, 冨田隆志, 永井道明, 中島浩一郎, 中西敏夫, 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, *医療薬学*, **34**, 736-741 (2008).