筋ジストロフィー患者におけるシスタチン C を用いた ジゴキシン血中濃度シミュレーションの検討

後藤拓也^{*1}, 吉田昌弘², 本田陽子², 安田邦彦³, 水津 博³, 松本修一¹

独立行政法人国立病院機構長良医療センター薬剤科¹,
同検査科², 同小児外科³

Evaluation of Simulation Serum Concentrations of Digoxin using Cystatin C in Muscular Dystrophy Patients

Takuya Goto^{*1}, Masahiro Yoshida², Yoko Honda², Kunihiro Yasuda³,
Hiroshi Minatsu³ and Shuichi Matsumoto¹

Departments of Pharmacy¹, Laboratory Medicine²,
Pediatric Surgery³, Nagara Medical Center

[Received August 3, 2009
Accepted November 24, 2009]

A precise evaluation of renal function is necessary for the accurate therapeutic drug monitoring of digoxin, a drug that is eliminated via the urine. However, the evaluation of renal function in muscular dystrophy patients tends to be problematic because muscular dystrophy is a muscle-wasting disorder which leads to a decrease in serum creatinine. In this study, we examined whether cystatin C would be more effective as an index than serum creatinine in the therapeutic drug monitoring of digoxin in 14 muscular dystrophy patients whose renal function was normal or slightly impaired.

The serum concentration of digoxin was more closely correlated with reciprocal cystatin C levels ($r = 0.526$) than reciprocal creatinine levels ($r = 0.435$). Furthermore, when simulation serum concentrations of digoxin were calculated from the GFR obtained with Larsson's formula and Grubb's formula 2, which use cystatin C, there was a close correlation between simulation and measured serum concentrations of digoxin (Larsson's formula; $r = 0.694$, Grubb's formula 2; $r = 0.723$). However, the simulation concentrations of serum digoxin were about half the measured concentrations (Larsson's formula; $y = 0.602x - 0.056$, Grubb's formula 2; $y = 0.499x - 0.162$).

Our results indicated that cystatin C is a useful index for the therapeutic drug monitoring of digoxin in muscular dystrophy patients. Further, it would be possible to design the administration of digoxin for muscular dystrophy patients by substituting simulation digoxin concentrations in correlation formulas that we created.

Key words digoxin, muscular dystrophy, cystatin C, creatinine, therapeutic drug monitoring

緒 言

ジゴキシンは腎排泄型の薬剤であり、投与量と血中濃度の関係は腎機能に左右される¹⁾。腎機能进行评估する場合、検査値として血清クレアチニン値(以下、SCr と略す)が一般的に使用されており、SCr から Cockcroft-Gault 式を用いてクレアチニークリアランス(以下、CCr と略す)が算出される。ジゴキシンに限らず多くの腎排泄型の薬剤は CCr を指標として投与量がコントロールされる。

ジゴキシンは有効域と中毒域の幅が狭く、腎機能に応

じて投与量の調節が必要であり、TDM(therapeutic drug monitoring)を実施することにより副作用の発生率が減少することが報告されている^{2,3)}。

近年、新たな腎機能評価の指標としてシスタチン 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 13 kDa の低分子蛋白で、血中の蛋白と結合せず糸球体でろ過される。ろ過後は近位尿細管で再吸収されアミノ酸に分解されるため、血中には戻らずシスタチン C の血中濃度は糸球体ろ過量(GFR: glomerular filtration rate)に依存しており⁴⁾、シスタチン C を用いた抗 MRSA 薬などの腎排泄型薬剤の投与設計の有用性が報告⁵⁻⁷⁾されている。しかし海外文献において、健常人(65 歳以上)

* 岐阜市長良 1300 7 ; 1300 7, Nagara, Gifu-shi, Gifu, 502 8558 Japan

を対象にした報告ではジゴキシシンクリアランスはCCrと相関を示すが、血清シスタチンC(以下、SCys-Cと略す)はSCrと比較して優位性が認められていない⁹⁾。また、日本人のジゴキシシン服用患者においても、血中ジゴキシシン濃度がSCys-Cの逆数よりSCrの逆数と高く相関していると報告されている⁹⁾。

一方、筋ジストロフィー患者は筋力の低下をきたしており、筋肉量によって変化するSCrが正常値よりかなり低値になる。よって筋ジストロフィー患者の場合はSCrからCockcroft-Gault式を用いてCCrを推算しても正確な腎機能の評価ができないため、筋ジストロフィー患者に対して腎排泄型であるジゴキシシンを投与する場合の投与量の指標がなかった。だが最近、筋ジストロフィー患者の腎機能評価についてSCys-Cの有用性が報告されており^{10,11)}、腎不全を伴った筋ジストロフィー患者のSCys-Cが上昇したとの報告¹²⁾もある。

そこで、筋ジストロフィー患者のジゴキシシン血中濃度を適正にコントロールするために、SCrとSCys-Cの有用性を検討し、さらにシミュレーションソフトによる血中濃度予測についても検証した。

方 法

1. 調査対象および調査項目

長良医療センター(以下、当院と略す)に入院中でジゴキシシン服用中の筋ジストロフィー患者のうち、ジゴキシシン血中濃度が定常状態にある患者15名を調査対象とした。調査項目は年齢、体重、性別、ジゴキシシン服用量、BUN、SCr、SCys-C、ジゴキシシン血中濃度(服用直前)とした。採血検査は2009年4月に実施した。

2. 測定機器

ジゴキシシン血中濃度およびBUN、SCr、SCys-Cの生化学項目に関する測定は、日本電子株式会社製のJCA-BM 6010を用いた。ジゴキシシンの測定には積水メディカル株式会社製のジゴキシシンキット ディーアールアイジゴキシシンを用いた。BUNおよびSCrの測定にはそれぞれ株式会社シノテスト製の尿素窒素キット クイックオートネオ BUN、クレアチニンキット アキュラスオートCREを用いた。SCys-Cの測定試薬は三菱化学メディエンス株式会社製のシスタチンCキットイアトロCys-Cを用いてラテックス凝集比濁法によって測定した。

3. ジゴキシシン血中濃度とSCrおよびSCys-Cの相関の比較

筋ジストロフィー患者でのジゴキシシン血中濃度コントロールにおけるSCys-Cの有用性を検証するために、SCrとSCys-Cについてそれぞれ逆数を取り、ジゴキシシン血中濃度との相関係数を算出し比較した。

4. ジゴキシシン血中濃度シミュレーションソフトの有用性の検討

筋ジストロフィー患者の身長を測定することは困難であり体表面積を計算することができなかったため、体表面積による補正を必要としないSCys-CからGFRへの換算式としてLarsson式¹³⁾およびGrubb式^{2,14)}を用いた。

$$\text{Larsson 式 ; GFR(mL/min)} = 77.24 \times (\text{SCys-C})^{-1.2623}$$

$$\text{Grubb 式 2 ; GFR(mL/min)} = 99.19 \times (\text{SCys-C})^{-1.713}$$

(女性は $\times 0.823$)

これらの式で推算されたGFRを薬物動態シミュレーションソフトのCCrに代入し、ジゴキシシン血中濃度の予測値を算出した。それぞれの式で算出された予測値について実測値との相関係数を求め比較した。

シミュレーションソフトとしてClinKinetics-K(パラメータ: $F=75\%$, $V_d=Bw \times 7.3$, $CL_{dig}=0.33 \times Bw + 0.9 \times CCr$)を用いた¹⁵⁾。

5. 統計処理

すべてのデータは平均 $\pm$ 標準偏差で表した。相関係数の算出には、ピアソンの相関係数を用いた。

結 果

1. 患者背景

対象患者15名はすべてデュシェンヌ型筋ジストロフィーであった。デュシェンヌ型筋ジストロフィーは筋形質膜に存在するジストロフィンの欠損が原因となるが、この遺伝子はX染色体に存在するために男子にのみ発症し、女子では保因者となる¹⁶⁾。よって、今回の対象患者15名はすべて男性であった。

筋肉量に影響を受けるSCrはすべての症例でかなり低値を示していたが、SCys-Cは当院基準値である0.5~0.9 mg/Lの範囲を大きく下回った症例はなく、2症例において0.45 mg/Lおよび0.48 mg/Lと基準値をわずかに下回る程度であった。一方、当院基準値から大きく上回った症例が1症例認められ、SCys-Cが1.34 mg/Lと中等度以上の腎障害を示した。中等度以上の腎障害のデータがこの1症例のみであったため、以後の解析では異常値として解析対象から除外した。

解析対象となった14名について患者背景をTable 1に示す。日本人におけるジゴキシシン血中濃度は1.5 ng/mLを超えると副作用の危険性が高まると報告されているが¹⁷⁾、今回の結果では、ジゴキシシン血中濃度は全14症例が1.5 ng/mL以下でコントロールされていた。

2. ジゴキシシン血中濃度とSCrおよびSCys-Cの相関の比較

ジゴキシシン血中濃度とSCrおよびSCys-Cの逆数との相関係数はそれぞれ $r=0.435$, $r=0.526$ であり、SCys-C

Table 1 . Patient characteristics

Number (Male : Female)	14 (14 : 0)
Age (years)	39.0 ± 6.2 (29 - 51)
Weight (kg)	30.4 ± 6.3 (20.4 - 45.3)
BUN (mg/dL)	13.9 ± 4.6 (4.6 - 21.1)
SCr (mg/dL)	0.06 ± 0.02 (0.04 - 0.11)
SCys-C (mg/L)	0.61 ± 0.15 (0.45 - 1.05)
Dosing of digoxin (mg/day)	0.20 ± 0.07 (0.10 - 0.40)
Serum digoxin concentration (ng/mL)	0.86 ± 0.27 (0.47 - 1.47)

の方が SCr に比べジゴキシン血中濃度との相関傾向が認められた (Fig. 1, 2) .

3. ジゴキシン血中濃度シミュレーションソフトの有用性の検討

SCys-C から Larsson 式から推算された GFR は 151.5 ± 34.7 mL/min であった . この GFR からシミュレーションソフトで算出したジゴキシン血中濃度の予測値は 0.46 ± 0.23 ng/mL であった . 同様に , Grubb 式 2 から推算された GFR は 250.4 ± 74.9 mL/min となり , この GFR か

らシミュレーションソフトで算出したジゴキシン血中濃度の予測値は 0.27 ± 0.19 ng/mL であった . Fig. 3 に示すように , いずれの式においてもシミュレーションソフトで算出した予測値と実測値において相関傾向 (Larsson 式 ; $r = 0.694$, Grubb 式 2 ; $r = 0.723$) が認められた .

考 察

通常 , 腎機能評価をする場合には SCr を測定し Cockcroft-Gault の式から CCr を算出することが多いが , 筋ジストロフィー患者の場合は CCr を測定しても筋肉量が低下していることが影響して正確な腎機能評価が困難である . 今回の結果でも SCr はかなり低値であり , Cockcroft-Gault の式を用いて CCr を推算し腎機能評価をすることは問題があると言われた . つまり , 筋ジストロフィー患者では SCr から CCr を正確に推算することができないため , ジゴキシンに限らず , CCr を基準として投与設計を行うシミュレーションソフトが利用できなかった .

一方 , 今回の結果では筋ジストロフィー患者でも SCys-C は正常範囲を大きく下回る症例はなかった . ジゴキシン血中濃度との相関も SCys-C は SCr と比較して強く , ジゴキシン血中濃度コントロールには SCys-C を指標とした方が良いと言われた . Nakamura らのジゴキシンを服用している患者 18 名を対象とした研究では , SCr の逆数とジゴキシン血中濃度の相関係数が $r = 0.667$ であったのに対し , SCys-C の逆数とジゴキシン血中濃度の相関係数は $r = 0.383$ となっており , SCrの方が強い相関が認められたと報告されている⁹⁾ . ジゴキシンはクレアチニンと同じく糸球体ろ過だけでなく尿細管へ

Fig. 1 . Relationship between the serum trough concentrations of digoxin and the reciprocal values of SCr.

Fig 2 . Relationship between the serum trough concentrations of digoxin and the reciprocal values of SCys-C.

Fig 3 . Correlation between the serum trough concentrations of digoxin and the simulation value using with SCys-C.

の分泌を受けるため、糸球体ろ過のみ受け尿細管への分泌を受けないシスタチン C と比較して一般成人では SCrの方が SCys-C よりも相関が強くなったと考えられている⁷⁾。しかし、筋ジストロフィー患者においては筋肉量の低下により SCr とジゴキシン血中濃度の相関が低くなったと示唆された。ただし、SCys-C とジゴキシン血中濃度の相関に関しては一般的な患者と筋ジストロフィー患者での比較検討が必要と考えられた。

SCys-C から推算した GFR を用いたジゴキシン血中濃度シミュレーションにおいて、予測値と実測値の相関式の傾きは理論的には 1 となるにもかかわらず、Larsson 式では 0.602、Grubb 式 2 では 0.499 と半分程度になっていた。これは、推算の GFR が実際の GFR よりも大きく計算されている可能性が原因の一つと考えられた。特に、Grubb 式 2 では GFR が高く計算される傾向にあり、SCys-C が低い場合は正常範囲内であったとしても GFR

がかなり高値となる．今回の対象は腎機能が正常もしくはやや低下した患者であったが，Grubb 式 2 から推算された GFR は 250.4 ± 74.9 mL/min と非現実的な値であった．つまり，SCys-C が正常範囲下限近くでは Grubb 式 2 での GFR の推算に問題があると考えられた．ただし，Larsson 式と Grubb 式 2 のいずれにおいても予測値と実測値の相関傾向を認めており，シミュレーションソフトで求められた予測値を今回算出した相関式に代入することによって投与設計が可能であると考えられた．今回の解析対象は腎機能が正常もしくはやや低下した筋ジストロフィー患者であり，中等度以上の腎機能低下を認めたジゴキシン血中濃度コントロールにおける SCys-C の有用性についても検討が必要と考えられた．

SCys-C 測定は，腎機能障害が疑われた場合に 3 カ月に 1 回に限り算定可能とされており，頻回に測定することは保険請求上の問題となるが，筋ジストロフィー患者でも腎機能障害が疑われた場合には SCys-C を測定することが有用と考えられた．

また，バンコマイシンやテイコプラニンなどの抗 MRSA 薬についても SCys-C を用いた投与設計の有用性が示されており⁵⁻⁷⁾，筋ジストロフィー患者の場合でも抗 MRSA 薬の投与設計に非常に有用と考えられた．ただし，抗 MRSA 薬の血中濃度シミュレーションソフトについても筋ジストロフィー患者のパラメータがソフト内の母集団パラメータと対応するか検討していく必要があると考えられた．

謝辞 当研究において，東京女子医科大学病院薬剤部木村利美先生にシミュレーションソフトによる解析と統計処理方法について御助言頂き，深く感謝いたします．

引用文献

- 1) 石崎高志，ジギタリス配糖体，*総合臨牀*，**31**，63-68 (1982).
- 2) 平田純生，出雲谷剛，田中一彦，透析患者におけるジゴキシンの TDM，*TDM 研究*，**18**，263-271 (2001).
- 3) 三浦崇則，小島良二，杉浦洋二，山下雅代，米山英二，太田満，斎竹達郎，水谷勝，志賀幸夫，鷹津文麿，鈴木良雄，Digoxin 中毒の発生率及び臨床効果に及ぼす新しい目標治療 Digoxin 血中濃度域の影響，*臨床薬理*，**31**，685-691 (2000).
- 4) B. Jacobsson, H. Lignelid, U.S. Bergerheim, Transthyretin and cystatin C are cagabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas, *Histopathology*, **26**, 559-564 (1995).
- 5) 大塚尚，田中亮祐，末丸克也，井上智喜，津久井千之，西宮達也，村瀬光春，荒木博陽，アルベカシン初回投与設計における cystatin C を用いた糸球体濾過率予測式の評価，*TDM 研究*，**25**，14-21 (2008).
- 6) 栗原晋太郎，辻隆弘，光廣貴紀，清水真吾，本田和穂，富田隆志，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).
- 7) 末丸克也，田中亮祐，大塚尚，井上智喜，荒木博陽，新規腎機能マーカーのシスタチン C を応用した抗 MRSA 薬の TDM，*TDM 研究*，**25**，1-7 (2008).
- 8) S.O. Riordan, E. Ouldred, S. Brice, S.H. D. Jackson, C.G. Swift, Serum cystatin C is not a better marker of creatinine or digoxin clearance than serum creatinine, *J. Clin. Pharmacol.*, **53**, 398-402 (2002).
- 9) T. Nakamura, T. Ioroi, T. Sakaeda, M. Horinouchi, N. Hayashi, K. Saito, M. Kosaka, N. Okamura, K. Kadoyama, S. Kumagai, K. Okumura, Serum cystatin C levels to predict serum concentration of digoxin in Japanese patients, *Int. J. Med. Sci.*, **3**, 92-96 (2006).
- 10) 南良二，石川幸辰，石川悠加，Duchenne 型筋ジストロフィーの血清シスタチン C による腎機能評価の有用性，*脳と発達*，**35**，431-433 (2003).
- 11) 高橋悠子，中村任，守屋友加，白木孝，林伸英，熊谷俊一，岡村昇，八木麻里子，竹島泰弘，松尾雅文，栄田敏之，奥村勝彦，筋ジストロフィー患者に対するゲンタマイシン療法時における腎機能評価，*医療薬学*，**32**，1111-1116 (2006).
- 12) L. Viollet, S. Gailey, D.J. Thornton, N.R. Friedman, K.M. Flanagan, J.D. Mahan, J.R. Mendell, Utility of cystatin C to monitor renal function in duchenne muscular dystrophy, *Muscle Nerve*, **40**, 438-442 (2009).
- 13) 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).
- 14) 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).
- 15) 木村利美，“図解よくわかる TDM 基礎から実践まで学べる Lesson 96”，*じほう*，2004，p 256.
- 16) 齋藤加代子，山内あけみ，池谷紀代子，福山幸夫，Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) - 遺伝子異常と臨床 - ，*小児内科*，**23**，1991-1998 (1991).
- 17) 上野和行，宮井一義，血中ジゴキシン濃度中毒域の再検討，*病院薬学*，**17**，34-37 (1991).