讀者園地

使用胱蛋白 C 早期預測腎功能用於估算萬古黴素劑量調整

曾婉婷　程思偉

新光吳火獅紀念醫院　藥劑部

前　言

萬古黴素 (Vancomycin, VA) 為預防及治療革蘭氏陽性菌 (包括抗藥性金黃葡萄球菌 Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染之醣肽類抗生素，因其治療區間範圍狹窄、與血中濃度相關之治療效果與副作用，且 90% 以原型自腎臟排除之特性，使用 VA 治療需視病患腎功能調整劑量頻次並定期監測藥物血中濃度 (therapeutic drug monitoring, TDM)，因此準確且即時掌握病患腎功能狀況對於療程的有效性及安全性具不容小覷之影響。

腎功能檢測方法

目前評估腎功能多採用測定血清中標的物質再以公式推估腎絲球過濾率 (estimated GFR, eGFR) 的方式，臨床上常用之公式以血清肌酸酐 (serum creatinine, Scr) 為主，但此為一變動的數值，如要精準地測量 GFR 其方法複雜、耗時、效率低落，且容易因為外在因素而導致失準，常見影響原因包括年齡、體重、骨骼肌病變、臥床或癱瘓病患、飲食、腎功能急遽變化及使用具腎毒性或腎排除的藥物，其他評估指標包括：胱蛋白 C (cystatin C, Cys)、菊醣 (inulin)、碘海醇 (iohexol) 等[1]。腎絲球過濾率亦可藉由靜脈注射外源之標記物質 (如：菊醣、碘海醇、放射性同位素藥劑) 並收集尿液計算出，但此方法須收集 24 小時之尿液，若縮短時數準確率會降低，需多次注射及抽血，整個過程複雜、耗時、效率欠佳，因此目前臨床最廣泛的應用仍以肌酸酐、胱蛋白 C 為主[2-4]。

腎功能評估計算公式

常用的幾種評估公式，包括：

Cockcroft-Gault、modification of diet in renal disease (MDRD)、慢性腎臟病流行病學合作研究組 (chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI) 等 (表一)，Cockcroft-Gault 針對肌酸酐清除率估計，但肌酸酐的分泌除了會隨著腎功能變化，也會受其他因素 (同前述) 影響[4]。簡單版的 MDRD 適用於 CKD 患者，但在腎功能正常和輕度腎不全 (大於 60 mL/min/1.73 m^2) 的人身上表現出低估真實腎絲球過濾率的傾向，導致臨床應用受限[5]。而 2009 年 CKD-EPI 之研究對象除了 CKD 患者也納入了健康人群，提出之公式更適用於高腎絲球過濾率的病人，是目前最精確之估計公式[6]。

血清肌酸酐

肌酸酐源自骨骼肌代謝及飲食中的肉類，其在血中濃度穩定且可自腎絲球自由過濾，不會被腎臟代謝及再吸收，因此腎功能穩定則測得之肌酸酐數值也會穩定，可以當作評估腎絲球過濾率的指標，不過肌酸酐也會由腎小管分泌排出，所以上述公式會有高估腎絲球過濾率的傾向，在腎功能正常的健康成人身上大約會高出 10~20% [7]，若是腎功能正在逐漸惡化，此高估的比率還會隨著腎絲球過濾率降低而逐漸提高 (可能高至 40%) [8]。另外，年紀大、偏低肌肉量或肌病變的病人身上亦常高估其腎絲球過濾率，因此需注意給藥劑量評估是否失準，避免劑量過多而引起較高之腎毒風險[9]。

血清胱蛋白 C

胱蛋白 C 是一種體內穩定產生、腎絲球可自由過濾的小分子，其經過腎絲球過濾後會在腎小管再吸收及代謝掉，只有極少部分會經由尿液排出，因此無法藉由尿液測量其廓清率。胱蛋白 C 相較肌酸酐不易受急性

表一　腎功能評估公式[14]

	計算公式
Cockcroft-Gault	[(140－年齡)×理想體重 (kg) (×0.85 若為女性)]/[72×Cr (mg/dL)]
Modification of Diet in Renal disease (MDRD)	$186\times Cr^{-1.154}\times age^{-0.203}\times(0.742, 若為女性)\times(1.212, if 若為黑人)$
CKD-EPI	Female：
	$Cr\leqq 0.7\ eGFR = 144\times(Cr/0.7)^{-0.329}\times(0.993)^{age}$
	$Cr > 0.7\ eGFR = 144\times(Cr/0.7)^{-1.209}\times(0.993)^{age}$
	Male：
	$Cr\leqq 0.9\ eGFR = 141\times(Cr/0.9)^{-0.411}\times(0.993)^{age}$
	$Cr > 0.9\ eGFR = 141\times(Cr/0.9)^{-1.209}\times(0.993)^{age}$

發炎反應、肌肉量、性別及體重影響[10,11]且有研究指出在腎絲球過濾率降至 70~90 mL/min/1.73 m^2 時，胱蛋白 C 的濃度就已經上升，相對比之下肌酸酐值在此區間還不會有變化，但其是否比肌酸酐更適合用於臨床評估腎絲球過濾率仍待更進一步的研究證實[11-13]。

藥物動力學分析顯示相較於肌酸酐，胱蛋白 C 更能準確估計 VA 清除率，但其與達穩定態後 VA 波谷濃度的關係仍待釐清[14]，併用肌酸酐及胱蛋白 C 來預測 VA 波谷濃度之準確度是否較單以肌酸酐評估好？在 2014 年 Frazee 發表的研究中，以 CKD-EPI 評估受試者 eGFR 並作為 VA 給藥之依據，統一於第四次劑量給藥前測波谷濃度，以 Cys 評估腎功能的病患測得之波谷濃度在理想治療範圍內的比率較 Scr 組高出 50% 以上，其中又以同時參考 Scr 和 Cys 組達標比率最高，顯示同時考慮肌酸酐和胱蛋白 C 最能最準確預測 VA 是否達到治療濃度[15]。2007 年 Akihiro Tanaka 發表之研究證實以胱蛋白 C 估計腎絲球過濾率之 Hoek 公式，有助於起始治療及後續 VA 劑量之調整；其 2010 年發表之研究中，再次顯示血清胱蛋白 C 濃度能準確預測 VA 血中濃度[16]。

結　語

雖然上述諸項研究顯示了胱蛋白 C 為標的能增進預估腎絲球過濾率的準確度，進而更適切的調整 VA 劑量以獲取良好治療效果，目前臨床上使用 VA 治療，其血中濃度及腎功能之常規檢測皆仍以血清肌酸酐為主要評估標的，並無指引將血清胱蛋白 C 列為首選，原因推測與肌酸酐評估已行之有年、檢驗成本較低，且血清肌酸酐雖準確率較低但誤差程度未達無法接受之範圍等相關。根據以上相關的研究結果顯示，目前臨床上仍是以檢測血清肌酸酐濃度來估計腎功能，但是，在特殊的病人族群，例如體重過輕 (小於 40 公斤)、年齡過大 (大於 75 歲)、嚴重營養不良等[1]，使用胱蛋白 C 來估算腎功能相對是較準確的。未來，期待更多大型的、本國的研究能有明確且有力的證據來佐證。

參考文獻

1. Raman M, Middleton RJ, Kalra PA, et al: Estimating renal function in old people: an in-depth review. Int Urol Nephrol 2017;49:1979-88.
2. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al: Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473-83.
3. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem 1992;38:1933-53.
4. Inker LA, Perrone RD, Sterns RH (2017, Mar 7): Assessment of kidney function. Available https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function.
5. Bjornstad P, Karger AB, Maahs DM: Measured GFR in routine clinical practice-the promise of dried blood spots. Adv Chronic Kidney Dis

2018;25:76-83.

6. Huynh-Do U, Fiedler M, Vogt B: Assessment of kidney function : Creatinine is not the whole story. Internist (Berl) 2018;59:48-56.
7. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, et al: Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. Lancet 1992;340:1326-9.
8. Godara H: 華盛頓內科學手冊 (第三十四版)：合記出版社; 2015.
9. Murty MSN, Sharma UK, Pandey VB, et al: Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury. Indian J Nephrol 2013;23:180-3.
10. Chung JY, Jin SJ, Yoon JH, et al: Serum cystatin C is a major predictor of vancomycin clearance in a population pharmacokinetic analysis of patients with normal serum creatinine concentrations. J Korean Med Sci 2013;28:48-54.
11. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. Kidney Int 2004;66:1115-22.
12. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, et al: Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. Int J Cardiol 2005;102:173-8.
13. Zhu J, Yin R, Wu H, et al: Cystatin C as a reliable marker of renal function following heart valve replacement surgery with cardiopulmonary bypass. Clin Chim Acta 2006;374:116-21.
14. Tanaka A, Aiba T, Otsuka T: Population pharmacokinetic analysis of vancomycin using serum cystatin C as a marker of renal function. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:778-82.
15. Frazee EN, Rule AD, Herrmann SM, et al: Serum cystatin C predicts vancomycin trough levels better than serum creatinine in hospitalized patients: a cohort study. Crit Care 2014;18:R110.
16. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, et al: Hoek's formula, a cystatin C-based prediction formula for determining the glomerular filtration rate, is the most effective method for original adjusting the dosage of vancomycin. Int J Clin Pharmacol Ther 2007;45:592-7.