

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：34408

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16995

研究課題名（和文）腎障害マーカーによるフレイル・サルコペニア病態評価法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a method for evaluating frailty and sarcopenia using markers of chronic kidney disease

研究代表者

楠 博（KUSUNOKI, Hiroshi）

大阪歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：60780070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：クレアチニン(Cr)と同じ腎機能マーカーであるが、Crよりも筋肉量の影響を受けにくいシスタチンC(CysC)との相違とサルコペニアとの関係に着目し、Cr/CysC比から筋肉量を推定する式を作成し、筋肉量の実測値と良好な相関があることを報告した。また、CysCによる推算糸球体濾過量(GFRcys)とCrによる推算糸球体濾過量(eGFRcre)との比：eGFRcys/eGFRcreが筋肉量と関連すること、舌圧の値もeGFRcysで定義される慢性腎臓病:CKD(CKDcys)とは有意に関連したが、eGFRcreで定義されるCKD(CKDcre)とは有意に関連しないことを報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、血液検査指標や身体測定結果などにより、非侵襲的に筋肉量を推定する方法がみだされた。また、Cr/CysC比やeGFRcys/eGFRcreといったシスタチンC関連指標が全身のサルコペニアと有意に関連しているとともに、口腔機能低下の指標である舌圧とも有意に関連していることが明らかとなった。以上の結果はフレイル・サルコペニア病態のあらゆる側面にシスタチンC関連指標が有意に関連していることを示し、学術的に意義深い。シスタチンCは臨床現場で簡便に測定可能であり、日常診療の場での「腎障害マーカーによるフレイル・サルコペニア病態評価」に寄与し、社会的に意義深いものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We focused on the relationship between the difference between creatinine (Cr), a marker of renal function, and cystatin C (CysC), the same marker of renal function but less affected by muscle mass than Cr, and sarcopenia, and developed an equation to estimate muscle mass from the Cr/CysC ratio and reported that it correlated well with actual measured muscle mass.

We found the ratio between the estimated glomerular filtration rate by CysC (eGFRcys) and the estimated glomerular filtration rate by Cr (eGFRcre): eGFRcys/eGFRcre was associated with muscle mass. We also reported tongue pressure value was also significantly associated with chronic kidney disease (CKD) defined by eGFRcys (CKDcys), but not significantly associated with CKD defined by eGFRcre (CKDcre).

研究分野：老年医学

キーワード：サルコペニア フレイル オーラルフレイル 口腔機能低下症 老年医学 老年歯科医学

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴う身体的・精神的機能変化や生理的な予備能力の低下によりストレスへの耐性の低下をきたし、容易に健康障害を招きやすい状態はフレイルと呼ばれ、高齢期における自立度の低下、要介護状態に陥る原因として着目されている。とくに、サルコペニア(加齢性筋肉減少症)は高齢者のADLとQOLを損なう主要な原因であり、フレイルの重要な構成因子である。フレイル・サルコペニアの診断基準には筋肉量、握力、歩行速度が含まれるが、それらを日常診療で測定するのは難しく、より簡便なバイオマーカーの確立が望まれている。近年、慢性腎臓病(CKD)とフレイル・サルコペニアとの関連が注目されている。腎障害に関連する種々のマーカーとフレイル・サルコペニアとの関連が報告されているが、多くは透析患者などの末期腎不全や集中治療の現場での急性腎障害(acute kidney injury: AKI)の患者を対象としたものである。腎機能、ADLの比較的保たれた一般住民においても腎障害マーカーであるシスタチンC(CysC)がフレイル、サルコペニアの評価に有用であるかは証明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究はフレイル・サルコペニア発症に關与する生活習慣を解明することを目的としたコホート研究、FESTA(Frail Elderly in Sasayama Tamba Area)研究の参加者のうち、腎機能、ADLの比較的保たれた65歳以上の地域住民を対象に、シスタチンC(CysC)などの腎障害マーカーのフレイル・サルコペニア診断に対する有用性を明らかにすることを目的とした。

現在、我が国で用いられるAsian Working Group for Sarcopeniaの診断基準(AWGS 2019)では、二重エネルギーX線吸収測定法(DXA法)とバイオインピーダンス法(BIA法)が筋肉量の測定に推奨されているが、専用の機材を必要とするため、日常診療で用いるのは困難である。我々の先行研究ではクレアチニン/シスタチンC比(Cr/CysC)が筋肉量と有意に相関していた¹⁾。

AWGS 2019では、四肢筋肉量を身長²で除した骨格筋量指数(SMI)の低下がサルコペニアの診断には必須である。そこで、Cr/CysC、体重等を用いた回帰式でSMIを推定し、サルコペニアを診断可能であるかを検討した。

3. 研究の方法

被験者

推定式開発群(Model Development Group)

SMI推定式を作成するための、推定式開発群(Model Development Group)は兵庫医科大学ささやま医療センターにおける高齢者疫学研究Frail Elderly in the Sasayama-Tamba Area (FESTA)研究の参加者908名(男性288名、女性620名)を対象とした。対象者は2015年~2019年の調査に参加した兵庫県丹波地方に在住の65歳以上の生活の自立した高齢者である。BIA法を用いた体組成はInBody770を用いて測定した。

妥当性検討群(Validation Group)

推定式開発群(Model Development Group)で作成されたSMI推定式が他の独立した集団でも有用であるかを検討するための妥当性検討群(Validation Group)として、2006年~2020年の愛媛大学医学部附属病院 抗加齢・予防医療センターの抗加齢ドックの受診者249名(男性105名、女性144名)を設けた。BIA法を用いた体組成はタニタ製のMC 780A-Nを用いて測定した。

SMI低下の診断

AWGS2019の基準を用い、BIA法で測定したSMIが男性<7.0kg/m²、女性<5.7kg/m²である場合にSMI低下と診断した。

統計解析

重回帰分析により、SMI値を推定する回帰式をCr/CysCと他のパラメーターを用いて作成した。回帰式により求められたSMI推定値(pSMI)とBIA法で測定したSMIとの相関を検討した。そして、推定式開発群、妥当性検討群両方においてROC解析でpSMIのSMI低下の診断能を検討した。

4. 研究成果

推定式開発群における単回帰分析ではCr/CysC、年齢、身長、体重、ヘモグロビン値(Hb)はBIA法で測定したSMIと有意な相関を認めた。重回帰分析ではCr/CysC、年齢、体重、Hbが独立してSMIに関連が認められ、SMI値を推定する下記の回帰式を得た。

男性: $4.17 - 0.012 \times \text{年齢} + 1.24 \times (\text{Cr/CysC}) - 0.0513 \times \text{Hb} + 0.0598 \times \text{体重}$

女性: $3.55 - 0.00765 \times \text{年齢} + 0.852 \times (\text{Cr/CysC}) - 0.0627 \times \text{Hb} + 0.0614 \times \text{体重}$

BIA法で測定したSMIと回帰式によるSMI予測値(pSMI)は、推定式開発群、妥当性検討群、両方において強い相関が認められた。推定式開発群におけるSMI低下についてのROC解析では男性でAUC 0.93 (特異度 89.0%, 感度 87.2%) 女性でAUC 0.88 (特異度 83.6%, 感度 79.6%)であった。妥当性検討群におけるSMI低下については男性でAUC 0.94 (特異度 75.3%, 感度 100.0%) 女性でAUC 0.83 (特異度 71.1%, 感度 90.0%)であった2)。

最近、他の研究グループから、この推定式による筋量推定値が心不全患者の生命予後と有意に関連していることが報告された3)。また、数ある筋肉量と関連が示唆されるシスタチンC関連指標の中でも、本推定式がサルコペニアの診断に最も有用であったことが報告されている4)。

以上の結果を踏まえて、クレアチニンによる推算糸球体ろ過量(eGFRcre)とシスタチンCによる推算糸球体ろ過量(eGFRcys)との比 eGFRcys/eGFRcre が筋肉量と関連すること、eGFRcysにより定義される慢性腎臓病:CKDcys がサルコペニアと有意な関連があるものの、eGFRcreにより定義される慢性腎臓病:CKDcreには有意な関連が無いことも見出し発表した5)。

さらに、舌圧値がCKDcysとは有意な関連があるものの、CKDcreとは有意な関連が無いことを見出し、オーラルフレイルにおいても全身のサルコペニア指標と同様の傾向が認められる可能性を示した6)。CKDcysはCKDcreと比較し、筋肉量の影響を受けにくく、より正確な腎機能障害を表すと考えられる。特筆すべきは男女ともにCKDcys群では非CKDcys群と比べ、舌圧値が有意に低値であったが、筋肉量や握力には両群に有意差を認めない場合があることである。(表1)

	男性 (n=68)			女性 (n=145)		
	CKDcys(-) (n=42)	CKDcys(+) (n=26)	P	CKDcys(-) (n=107)	CKDcys(+) (n=38)	P
年齢 (歳)	78.3 ± 4.5	80.0 ± 5.2	0.158	77.1 ± 4.9	77.9 ± 6.7	0.429
握力 (kg)	32.6 ± 4.9	33.6 ± 5.6	0.442	22.8 ± 3.7	20.9 ± 3.8	0.006
四肢骨格筋量 (SMM) (kg)	19.5 ± 2.7	19.7 ± 2.7	0.840	13.3 ± 1.8	13.4 ± 1.6	0.619
四肢骨格筋指数 (SMI)	7.24 ± 0.65	7.34 ± 0.82	0.597	5.86 ± 0.58	5.98 ± 0.53	0.252
舌圧 (kPa)	36.6 ± 8.5	29.0 ± 8.0	<0.001	34.1 ± 8.2	30.3 ± 7.0	0.012

表1. シスタチンCにより定義される慢性腎臓病: CKDcysの有無による年齢、筋力、筋量、舌圧値の平均値の比較 [文献6)より一部改変]

このことから、舌圧値に代表される口腔機能は全身の筋力、筋量に先んじて低下し、潜在的な臓器障害において鋭敏なマーカーとなりうる可能性が示唆される。身体測定指標や血液データから骨格筋量指数(SMI)の推算が可能であったが、舌は脂肪組織や結合組織を多く含む骨格筋よりも筋線維の割合が多く、舌圧値はCr/CysC、体重、年齢などと有意な相関が認められていることから、四肢骨格筋と同様の重回帰分析により推定することが可能ではないかと考えられる。さらに、オーラルフレイルの新規薬物治療についても検討していきたい。

参考文献

- 1) Kusunoki H et al. Relationship between sarcopenia and the serum creatinine/cystatin C ratio in Japanese rural community-dwelling older adults. J Cachexia Sarcopenia Muscle - Clin Rep 2018; 3: e00057.
- 2) Kusunoki H et al. Estimation of Muscle Mass Using Creatinine/Cystatin C Ratio in Japanese Community-Dwelling Older People. J Am Med Dir Assoc. 2022 May;23(5):902.e21-902.e31. doi: 10.1016/j.jamda.2021.07.029.
- 3) Sunayama T et al. Prognostic value of estimating appendicular muscle mass in heart failure using creatinine/cystatin C. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2023 Sep;33(9):1733-1739. doi: 10.1016/j.numecd.2023.05.031.
- 4) Jang JY et al. Comparison of the serum creatinine- and cystatin-C-based indices as screening biomarkers for sarcopenia in community-dwelling older adults. Arch Gerontol Geriatr. 2023 Dec;115:105207. doi: 10.1016/j.archger.2023.105207.
- 5) Kusunoki H et al. Relationships between cystatin C- and creatinine-based eGFR in Japanese rural community-dwelling older adults with sarcopenia. Clin Exp Nephrol. 2021 Mar;25(3):231-239. doi: 10.1007/s10157-020-01981-x.

6) Kusunoki H et al. Relationships between cystatin C and creatinine-based eGFR with low tongue pressure in Japanese rural community-dwelling older adults. *Clin Exp Dent Res.* 2022 Oct;8(5):1259-1269. doi: 10.1002/cre2.619.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kusunoki H, Ekawa K, Kato N, Yamasaki K, Motone M, Shinmura K, Yoshihara F, Shimizu H.	4. 巻 4
2. 論文標題 Association between oral frailty and cystatin C-related indices-A questionnaire (OFI-8) study in general internal medicine practice.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0283803.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0283803.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kusunoki H, Hasegawa Y, Tsuji S, Wada Y, Tamaki K, Nagai K, Mori T, Matsuzawa R, Kishimoto H, Shimizu H, Shinmura K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Relationships between cystatin C and creatinine-based eGFR with low tongue pressure in Japanese rural community-dwelling older adults.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Exp Dent Res	6. 最初と最後の頁 1259, 1269
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cre2.619.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Harayama M, Nagai K, Okawa N, Sano K, Kusunoki H, Tamaki K, Wada Y, Tsuji S, Shinmura K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Association between physical activity and apathy among community-dwelling older adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nihon Ronen Igakkai Zasshi	6. 最初と最後の頁 483, 490
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3143/geriatrics.59.483.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Marito P, Hasegawa Y, Tamaki K, Sta Maria MT, Yoshimoto T, Kusunoki H, Tsuji S, Wada Y, Ono T, Sawada T, Kishimoto H, Shinmura K.	4. 巻 6
2. 論文標題 The Association of Dietary Intake, Oral Health, and Blood Pressure in Older Adults: A Cross-Sectional Observational Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1279
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu14061279.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Mori T, Nagai K, Tamaki K, Kusunoki H, Wada Y, Tsuji S, Matsuzawa R, Sano K, Amano M, Shinmura K.	4. 巻 168
2. 論文標題 Impact of quality of life on future frailty status of rural Japanese community-dwelling older adults.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Exp Gerontol	6. 最初と最後の頁 111930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2022.111930.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusunoki H, Tsuji S, Kusakawa T, Wada Y, Tamaki K, Nagai K, Itoh M, Sano K, Amano M, Maeda H, Sugita H, Hasegawa Y, Kishimoto H, Shimomura S, Shinmura K	4. 巻 25
2. 論文標題 Relationships between cystatin C- and creatinine-based eGFR in Japanese rural community-dwelling older adults with sarcopenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol	6. 最初と最後の頁 231, 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01981-x. Epub 2020 Oct 22.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kusunoki H, Tabara Y, Tsuji S, Wada Y, Tamaki K, Nagai K, Itoh M, Sano K, Amano M, Maeda H, Sugita H, Hasegawa Y, Kishimoto H, Shimomura S, Igase M, Shinmura K.	4. 巻 23
2. 論文標題 Estimation of Muscle Mass Using Creatinine/Cystatin C Ratio in Japanese Community-Dwelling Older People.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Am Med Dir Assoc.	6. 最初と最後の頁 e21-902.e31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jamda.2021.07.029. Epub 2021 Aug 23.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kusunoki H, Tsuji S, Kusakawa T, Wada Y, Tamaki K, Nagai K, Itoh M, Sano K, Amano M, Maeda H, Sugita H, Hasegawa Y, Kishimoto H, Shimomura S, Shinmura K	4. 巻 25
2. 論文標題 Relationships between cystatin C- and creatinine-based eGFR in Japanese rural community-dwelling older adults with sarcopenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Nephrol. 2021 Mar;25(3):c.	6. 最初と最後の頁 231, 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01981-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 新村 健, 森 敬良, 和田 陽介, 楠 博, 玉城 香代子, 辻 翔太郎, 永井 宏達, 松沢 良太, 佐野 恭子, 天野 学
2. 発表標題 サルコペニア・フレイルのバイオマーカーとしての血清microRNA測定の可能性
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠 博, 長谷川 陽子, 辻 翔太郎, 玉城 香代子, 和田 陽介, 森 敬良, 永井 宏達, 志水 秀郎, 岸本 裕充, 新村 健
2. 発表標題 舌圧値と慢性腎臓病 (CKD) との関連 eGFRcreとeGFRcysとの違い
3. 学会等名 第64回日本老年医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠 博, 長谷川 陽子, 辻 翔太郎, 玉城 香代子, 和田 陽介, 森 敬良, 永井 宏達, 志水 秀郎, 岸本 裕充, 新村 健
2. 発表標題 舌圧値と慢性腎臓病 (CKD) との関連 クレアチニンとシスタチンCとの違い
3. 学会等名 第22回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田 陽介, 森 敬良, 楠 博, 玉城 香代子, 辻 翔太郎, 永井 宏達, 松沢 良太, 佐野 恭子, 新村 健
2. 発表標題 地域在住高齢者においてTimed up and go testはフレイルの改善、悪化に関連する
3. 学会等名 第9回 サルコペニア・フレイル学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠 博, 江川 可純, 元根 正晴, 山崎 慶太, 新村 健, 吉原 史樹, 志水 秀郎
2. 発表標題 オーラルフレイルとクレアチニン/シスタチン C(Cr/CysC)値との関連-質問紙表 (OFI-8) を用いた検討
3. 学会等名 第33回日本老年医学会近畿地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠 博, 江川 可純, 山崎 慶太, 元根 正晴, 新村 健, 吉原 史樹, 志水 秀郎
2. 発表標題 オーラルフレイルとクレアチニン/シスタチン C(Cr/CysC)値との関連-質問紙表(OFI-8)を用いた検討
3. 学会等名 脳心血管抗加齢研究会 第18回学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 楠 博, 糸田 昌隆, 元根 正晴, 長谷川 陽子, 岸本 裕充, 新村 健, 志水 秀郎
2. 発表標題 オーラルフレイルの新規スクリーニング法の確立 医科からのアプローチ
3. 学会等名 第38回「歯科医学を中心とした総合的な研究を推進する集い(令和4年度)」
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 楠 博, 辻 翔太郎, 玉城 香代子, 和田 陽介, 永井 宏達, 伊藤 斉子, 佐野 恭子, 田原 康玄, 新村 健
2. 発表標題 クレアチニン/シスタチンC比を用いた骨格筋量指数(SMI)の推算
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楠 博, 辻 翔太郎, 玉城 香代子, 和田 陽介, 永井 宏達, 伊藤 斉子, 佐野 恭子, 田原 康玄, 新村 健
2. 発表標題 クレアチニン/シスタチンC比を用いた骨格筋量指数(SMI)の推算
3. 学会等名 日本老年医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新村 健, 玉城 香代子, 森 敬良, 楠 博, 辻 翔太郎, 永井 宏達, 佐野 恭子, 和田 陽介
2. 発表標題 サルコペニア・フレイルのバイオマーカーとしての血清microRNA測定の可能性
3. 学会等名 日本未病学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新村 健, 森 敬良, 玉城 香代子, 楠 博, 和田 陽介, 辻 翔太郎, 永井 宏達, 伊藤 斉子, 佐野 恭子
2. 発表標題 地域在住高齢者におけるフレイル改善・悪化に寄与する要因 2年間の縦断調査からの解析
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 敬良, 玉城 香代子, 楠 博, 和田 陽介, 辻 翔太郎, 永井 宏達, 伊藤 斉子, 佐野 恭子, 新村 健
2. 発表標題 地域在住高齢者におけるフレイル改善・悪化に寄与する要因の解析 2年間の縦断調査
3. 学会等名 日本老年医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楠博
2. 発表標題 サルコペニア診断におけるシスタチンCによるeGFR(eGFRcys)測定の有用性 兵庫県地域一般住民での検討
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠博
2. 発表標題 Geriatric Nutrition Risk Index(GNRI)のサルコペニア診断への有用性
3. 学会等名 日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠博
2. 発表標題 サルコペニア診断におけるシスタチンCによるeGFR(eGFRcys)測定の有用
3. 学会等名 日本老年医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	新村 健 (Shinmura Ken)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------