



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	甲第2017号
学位記番号	第1422号
氏名	藤田 浩平
授与年月日	令和6年3月22日
学位論文の題名	<p>Serum creatinine/cystatin C ratio is a surrogate marker for sarcopenia in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (血清クレアチニン/シスタチンC比は特発性肺線維症に併発するサルコペニアの予測マーカーである)</p> <p>BMC Pulmonary Medicine. 22: 203, 2022</p>
論文審査担当者	<p>主査： 奥田 勝裕 副査： 村上 英樹, 赤津 裕康</p>

論文内容の要旨

【背景・目的】

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性かつ進行性に肺の不可逆的な線維化をきたす原因不明の予後不良な疾患である。加齢は IPF のリスク因子の一つであり、疫学研究から IPF は加齢に関連した疾患であることが示唆される。サルコペニアは、骨格筋量および筋力の進行性かつ全身性の低下を特徴とする加齢に関連した疾患であり、身体障害、QOL の低下、死亡などの不良な転帰をもたらす。しかし IPF におけるサルコペニアの頻度に関しては、ほとんどわかっていない。血清クレアチニン値と血清シスタチン C 値は、日常臨床で腎機能の評価に用いられる指標である。血清クレアチニン値は筋肉量の影響を受けるため、サルコペニア患者では低下する一方、血清シスタチン C 値は筋肉量の影響を受けないため、血清クレアチニン/シスタチン C (Cr/CysC) 比は筋肉量を反映すると考えられる。そこで我々は、当院に通院中の IPF 患者におけるサルコペニアの頻度を調べ、かつ血清 Cr/CysC 比とサルコペニアの有無および他の臨床パラメーターとの関連を検討した。

【方法】

本研究は単施設横断研究である。2021 年 4 月から 2021 年 12 月の期間に名古屋市立大学病院の外来に通院中の IPF 患者 49 例 (男性 44 例) に同意を得て症例登録をした。IPF は 2018 年の国際ガイドラインに基づき、呼吸器内科専門医、放射線科専門医、病理専門医が参加する多職種合議により診断した。サルコペニアは Asian Working Group for Sarcopenia 2019 の基準に従って診断した。具体的には、四肢骨格筋量を生体電気インピーダンス分析装置で測定し、筋力は握力計で、身体能力は 10m 歩行速度でそれぞれ測定した。年齢、Body mass index (BMI)、肺機能、動脈血中酸素濃度、運動耐用量 (6 分間歩行テスト)、質問票からなる患者報告アウトカム

(Patient-reported outcomes : PROs) [息切れを評価する修正 Medical Research Council (MRC) スコア、呼吸器疾患の症状を評価する Chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) スコア、間質性肺疾患の健康関連 QOL を評価する King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) スコア、サルコペニアのスクリーニングに用いる Strength, assistance in walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls (SARC-F) スコア] などの臨床的パラメーターと血清 Cr/CysC 比の関連を検討した。

【結果】

平均年齢は 73.0 ± 7.7 歳、%努力肺活量の平均は $80.4 \pm 15.5\%$ であった。外来通院中の IPF 患者 49 名のうち、18 名 (36.7%) がサルコペニアと診断された。血清 Cr/CysC 比の中央値は $0.86 [0.76 - 0.94]$ であった。血清 Cr/CysC 比がサルコペニアを予測するための Receiver Operating Characteristic 曲線では、Area under the curve = 0.85 と十分な結果であり、最良のカットオフ値は 0.88 (感度 65%、特異度 94%) であった。サルコペニアは、血清 Cr/CysC 比が高い (≥ 0.88) 患者の 13% で診断され、低い (< 0.88) 患者の 60% で診断された ($P < 0.001$)。2 群間の比較では、年齢 ($P < 0.001$)、BMI ($P < 0.01$)、動脈血中酸素濃度 ($P < 0.005$)、握力 ($P < 0.001$)、四肢骨格筋量指数 ($P < 0.001$)、修正 MRC スコア ($P < 0.001$)、CAT スコア ($P < 0.05$)、K-BILD スコア ($P < 0.01$)、SARC-F スコア ($P < 0.05$)、血清シスタチン C 値 ($P < 0.01$) で有意差がみられた。多変量線形回帰分析 (年齢、肺機能、運動耐用量で調整) では、血清 Cr/CysC 比は修正 MRC スコア ($P < 0.05$)、CAT スコア ($P < 0.05$)、K-BILD スコア ($P < 0.05$) それぞれの悪化を予測する独立したマーカーであった。

【結論】

本研究は、血清 Cr/CysC 比が IPF 患者におけるサルコペニアの代用マーカーとなりうることを示した。さらに血清 Cr/CysC 比の低下は PROs の悪化と関連するため、患者の ADL と QOL を医療チームが察知する点においても有用であろう。本研究は症例数が少ないためサルコペニア検出のための血清 Cr/CysC 比の至適カットオフ値を決めるには不十分であり、さらなる研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

【発表の概略】特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は、慢性かつ進行性に肺の不可逆的な線維化をきたす原因不明の予後不良な疾患である。サルコペニアは、骨格筋量および筋力の進行性かつ全身性の低下を特徴とする加齢に関連した病態であり、身体障害、死亡などの不良な転帰をもたらす。しかし IPF におけるサルコペニアの関与に関する報告は乏しい。血清クレアチニン値と血清シスタチン C 値は、日常臨床で腎機能の評価に用いられる指標である。血清クレアチニン値は筋肉量の影響を受けるため、サルコペニア患者では低下する一方、血清シスタチン C 値は筋肉量の影響を受けないため、血清クレアチニン/シスタチン C (Cr/CysC) 比は筋肉量を反映すると考えられている。そこで我々は、当院に通院中の IPF 患者を対象にサルコペニアを評価し、血清 Cr/CysC 比とサルコペニアの有無および他の臨床パラメーターとの関連を検討した。2021 年 4 月から 12 月の間に名古屋市立大学病院の外来に通院中の IPF 患者 49 例 (男性 44 例) から同意を取得し症例登録した。サルコペニアは Asian Working Group for Sarcopenia 2019 の基準に従って診断した。年齢、Body mass index、肺機能、動脈血中酸素飽和度、運動耐用能、各種質問票による患者報告アウトカム (Patient-reported outcomes : PROs) [修正 Medical Research Council (MRC) スコア、Chronic obstructive pulmonary disease assessment test (CAT) スコア、King' s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) スコア] などの臨床的パラメーターと血清 Cr/CysC 比の関連を検討した。平均年齢は 73.0 歳、%努力肺活量の平均は 80.4%であった。IPF 患者 49 名のうち、18 名 (36.7%) がサルコペニアと診断された。血清 Cr/CysC 比の中央値は 0.86 であった。血清 Cr/CysC 比によるサルコペニア予測の Receiver Operating Characteristic 曲線では、Area under the curve=0.85 と良好な結果であり、最良のカットオフ値は 0.88 (感度 65%、特異度 94%) であった。多変量線形回帰分析 (年齢、肺機能、運動耐用能で調整) では、血清 Cr/CysC 比は修正 MRC スコア、CAT スコア、K-BILD スコアによる PROs の悪化を予測する独立したマーカーであった。本研究は、血清 Cr/CysC 比が IPF 患者におけるサルコペニアの代用マーカーとなり得ることを示し、さらに血清 Cr/CysC 比の低下が PROs の悪化と関連することを明らかにした。

【審議の内容】主査の奥田教授より、①本研究対象者は初診患者のみか、②IPF 治療の結果への影響、③他のサルコペニアのマーカー、④サルコペニアの有無で治療に変更はあるか、⑤IPF 患者のサルコペニアの原因、⑥腎不全患者について、⑦経時的な評価による今後の臨床応用、等 7 項目の質問がなされた。副査の村上教授より、①研究結果を実臨床にどう生かすか、②すでに実臨床で応用していること、③具体的なりハビリ内容、④IPF の臨床経過、⑤症例数を増やすことで結果は変わるか、⑥サルコペニアの研究は盛んか、⑦サルコペニア合併で IPF 患者の予後は悪化するか、⑧サルコペニアによる免疫能低下が IPF に及ぼす影響、⑨サルコペニアとフレイルの違い、等 9 項目の質問が行われた。同じく副査の赤津教授より、①本研究の新規性および妥当性、②他疾患での Cr/CysC 比研究との違い、③IPF のマーカー、④IPF 患者のサルコペニアを呼吸回数等で分類できるか、等 4 項目の質問が問われた。いずれの質問に対しても概ね十分な回答が得られ、本研究領域について深く理解するとともに、専攻分野に関する知識を深く習得しているものと判断された。本研究は IPF 患者のサルコペニア合併を血清 Cr/CysC 比で予測可能であることを示した価値のある研究と考えられた。よって、本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 奥田 勝裕 副査 村上 英樹、赤津 裕康