



Title	切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア評価における尿中および血清タイチンの有用性に関する後方視的検討
Author(s)	金子, 志帆
Description	配架番号 : 2985
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16892号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16892
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99737
Type	doctoral thesis
File Information	KANEKO_Shiho.pdf, 全文



学 位 論 文

切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア評価における
尿中および血清タイチンの有用性に関する後方視的検討

(Retrospective study on the usefulness of urinary and serum titin
in assessing sarcopenia in patients with unresectable digestive malignancies)

2026 年 3 月

北海道大学

金子 志帆

学 位 論 文

切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア評価における
尿中および血清タイチンの有用性に関する後方視的検討

(Retrospective study on the usefulness of urinary and serum titin
in assessing sarcopenia in patients with unresectable digestive malignancies)

2026 年 3 月

北海道大学

金子 志帆

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
第一章 切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア評価における尿中タイチンの有用性に関する検討	
緒言 (第一章)	8 頁
方法 (第一章)	10 頁
結果 (第一章)	14 頁
考察 (第一章)	30 頁
第二章 切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア評価における血清タイチンの有用性に関する検討	
緒言 (第二章)	33 頁
方法 (第二章)	35 頁
結果 (第二章)	38 頁
考察 (第二章)	44 頁
結論	46 頁
謝辞	48 頁
利益相反	49 頁
引用文献	50 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Shiho Kaneko, Kazuaki Harada, Masatsugu Ohara, Shintaro Sawaguchi, Tatsuya Yokoyama,
Koichi Ishida, Yasuyuki Kawamoto, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu, Naoya Sakamoto
Urinary Titin as a Non-Invasive Biomarker for Sarcopenia Sex Differences in Unresectable
Digestive Malignancies: A Retrospective Cohort Study
International Journal of Molecular Sciences, 26(14) • 6781, (2025)

要 旨

【背景と目的】

サルコペニアは進行性の筋肉量および筋力の低下を特徴とする病態であり、がん領域においては生命予後の不良、治療関連毒性の増大、さらには生活の質の低下と関連する重要な臨床指標である。一方で、現在広く用いられているサルコペニア診断法はCT画像や生体電気インピーダンス分析（bioelectrical impedance analysis, BIA）法を用いた骨格筋量評価や握力・歩行速度といった身体機能測定を必要とする。これらの方法は、測定者間での誤差が生じ得るほか、患者の協力を要する検査も含まれるため、臨床現場での客観的かつ簡便な評価が困難となる場合がある。特にがん患者では、疼痛、全身倦怠感、消化器症状などにより身体機能評価の実施が容易でないことも多く、より簡便なスクリーニング手法の確立が臨床的課題となっている。

近年、尿中および血清タイチンが筋損傷や筋肉量低下の有用なバイオマーカーとして注目されており、がん患者においてもその臨床的意義が検討されつつある。尿中および血液検査は、がん患者の診療で日常的に実施される検査であり、追加採取を要しない簡便な指標としてサルコペニア診断への応用が期待される。しかし、その有用性に関して切除不能な消化器悪性腫瘍患者ではこれまで十分に検証されていない。

本研究では、切除不能な消化器悪性腫瘍患者を対象に、尿中および血清タイチンのサルコペニア診断マーカーとしての有用性を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

（第一章）

2024年1月～2025年4月に北海道大学病院消化器内科を受診し保存尿検体を有する消化器悪性腫瘍患者を対象として後方視的観察研究を行った。尿中タイチンは保存尿を用いて酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）で測定を行い、既報に準じて尿中クレアチニンにより補正し、尿中タイチン/尿中クレアチニン比（urinary titin/urinary creatinine, U-titin/Ucr）として算出した。骨格筋量の低下は、CT検査で腸腰筋指数（psoas muscle mass index, PMI）を測定して判定した。また、日本肝臓学会（The Japan Society of Hepatology, JSH）が提唱する判定基準およびOharaらの基準に基づき、筋力低下と筋肉量低下の両者を満たす場合にサルコペニアと判定した。臨床背景、サルコペニアおよびその診断基準の構成要素との相関を検討し、多変量ロジスティック回帰分析、受信者動作特性（receiver operating characteristic, ROC）解析、さらに男女別の解析を実施した。

(第二章)

2024 年 1 月～2025 年 4 月に北海道大学病院消化器内科を受診し保存血清検体を有する消化器悪性腫瘍患者を対象として後方視的観察研究を行った。血清タイチンは保存血清を用いて ELISA 法で測定した。全体集団のほか、男女別でのサブグループ解析を行い、尿中タイチンやサルコペニア指標との関連を検討した。

【結果】

(第一章)

2024 年 1 月～2025 年 4 月に北海道大学病院消化器内科を受診し保存尿検体を有する消化器悪性腫瘍患者 146 例から、握力データが欠損していた 3 例、治癒切除可能な 18 例を除外し、計 125 例を対象に検討を行った。

対象患者の年齢中央値は 70 歳で、男性 68 例 (54.4%)、女性 57 例 (45.6%) であった。全体集団においては JSH 基準によるサルコペニア群で尿中タイチンが有意に高値を示し ($p=0.007$)、Ohara らの基準ではサルコペニア群で高値となる傾向を認めた ($p=0.051$)。また、握力低下群で尿中タイチンが有意に高値を示した ($p=0.003$)。

男女別の解析を行ったところ、男性ではサルコペニア群 (Ohara らの基準 : $p=0.013$; JSH 基準 : $p=0.002$) および握力低下群 ($p=0.002$) で尿中タイチンが有意に高値を示した。多変量解析においても、男性における尿中タイチン高値はサルコペニアの独立した診断因子であった (Ohara らの基準 : $p=0.021$; JSH 基準 : $p=0.011$)。ROC 解析の曲線下面積 (area under the curve, AUC) はそれぞれ 0.695 および 0.722 で中等度の識別能を示し、最適カットオフ値は両基準ともに 3.676 であった。

一方、女性では尿中タイチンとサルコペニアの関連は有意ではなかった。

(第二章)

2024 年 1 月～2025 年 4 月に北海道大学病院消化器内科を受診し保存血清検体を有する消化器悪性腫瘍患者 146 例から、握力データが欠損していた 3 例、治癒切除可能な 18 例に加え、血清タイチンが 0 未満を示した 4 例を除外し、計 121 例を対象に検討を行った。

全体集団において、血清タイチンは尿中タイチンと有意に正の相関 ($r=0.389$, $p<0.001$) を示した。男女別の解析においても、男性 ($r=0.362$, $p=0.003$)、女性 ($r=0.541$, $p<0.001$) と、血清タイチンは尿中タイチンと一貫して有意な正の相関を示した。また、全体では有意差は認められなかったが、男性患者において JSH 基準に基づくサルコペニア群で血清タイチンは高値を示し ($p=0.037$)、握力低下群においても有意に高値であった ($p=0.037$)。一方、女性では有意差を認めなかった。

【考察】

(第一章)

尿中タイチンは、切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア診断において、特に男性患者で有用なバイオマーカーである可能性を示した。また、筋肉量よりも筋力を強く反映することが示唆された。尿中タイチンは非侵襲的かつ簡便にサルコペニアをスクリーニングすることが可能な指標であり、握力測定が困難な症例においても有効な代替評価となり得る。さらに、本研究では切除不能消化器悪性腫瘍患者におけるサルコペニアと尿中タイチンの関連に男女差が存在することを示した。性ホルモンや代謝的な性差が、タイチンの動態に影響を与えていると推測され、サルコペニアや尿中タイチンの解釈には性差を考慮することが重要であると考えられた。

(第二章)

血清タイチンは尿中タイチンと有意に相関することが明らかとなった。尿中タイチンと同様に、筋肉量よりも筋力と強い関連が認められた。また、男性患者においてサルコペニアの診断に有用である可能性が示され、第一章の結果と一致していた。しかし、診断能は尿中タイチンほど明確ではなかった。血清タイチンは血清クレアチニンと有意な相関を示したことから、腎機能などの生理的因子の影響を受ける可能性があり、今後は血清クレアチニンなどによる補正の妥当性を検証する必要がある。尿中および血清タイチンの併用により、現行のサルコペニア診断より簡便で再現性の高い評価系の構築が期待される。

【結論】

(第一章)

尿中タイチンは、切除不能消化器悪性腫瘍のサルコペニア診断において、特に男性における独立した診断因子であり、非侵襲的かつ簡便なバイオマーカーとして臨床応用が期待される。

(第二章)

血清タイチンは尿中タイチンと有意に相関し、両者の併用により、現状のサルコペニア診断よりも簡便な評価系の構築が可能となり得る。

略 語 表

本文中および図表に記載した略語は以下のとおりである。

Alb	serum albumin
AUC	area under the curve
AWGS	Asian Working Group for Sarcopenia
BIA	bioelectrical impedance analysis
BMI	body mass index
ChE	cholinesterase
CI	confidence interval
CK	creatine kinase
Cr	serum creatinine
CRP	C-reactive protein
CT	computed tomography
ECOG PS	eastern cooperative oncology group performance status
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EWGSOP	The European Working Group on Sarcopenia in Older People
eGFRcr	estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine
GNRI	geriatric nutritional risk index
JSH	The Japan Society of Hepatology
OR	odds ratio
PMI	psoas muscle mass index
ROC	receiver operating characteristic
S-titin	serum titin
SMI	skeletal muscle mass index
U-titin/Ucr	urinary titin/urinary creatinine

緒 言

サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋量の低下に加えて筋力や身体機能が低下した状態と定義される病態である (Chen et al, 2020)。日本における疫学研究では、高齢者におけるサルコペニアの有病率は約 10～20%と報告されている (Kitamura et al, 2021 ; Yamada et al, 2013)。その臨床的重要性は広く認識されており、標準的な治療法は確立されていないものの栄養療法や運動療法、薬物療法が試みられ、筋肉量減少の抑制効果を示した研究も存在する (Hanai et al, 2015 ; Ohara et al, 2018)。

がん患者は悪液質を背景に筋肉量が低下していることが多く、サルコペニアをもつがん患者では生命予後が不良であることが報告されている (Best et al, 2021 ; Thormann et al, 2023)。さらに、サルコペニアは化学療法の毒性を増大させる可能性があることも指摘されており (Kurk et al, 2019)、治療の合併症や生活の質の低下など、さまざまな悪影響をもたらす。したがって、がん患者の予後改善のためには、サルコペニアの早期診断と適切な介入が重要であり、そのために正確で信頼性の高い診断方法の確立が喫緊の課題となっている。

現在、世界的にサルコペニアの診断基準は一定しておらず、ヨーロッパにおけるサルコペニアワーキンググループ (The European Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP) が提唱した EWGSOP2 (Cruz-Jentoft et al, 2019) や、アジアのサルコペニアワーキンググループ (Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS) が提唱した AWGS2019 (Chen et al, 2020) など各地域で様々な基準が存在している。本邦においては、AWGS2019 を基盤として、JSH がサルコペニア診断基準を提唱している (Nishikawa et al, 2021)。サルコペニアは、筋力の低下、身体機能の低下、骨格筋量の低下の観点から診断が行われることが多い。筋力の低下の指標として握力が用いられ、身体機能の低下については歩行速度や 5 回椅子立ち上がりテスト等が用いられる。一方、骨格筋量については、BIA 法や二重エネルギー X 線吸収法、CT 画像を利用した評価が行われている。

しかし、これらの方法にはそれぞれ限界がある。歩行速度や握力の測定は非侵襲的であるものの、患者の協力に大きく依存し、疼痛や運動制限といった原疾患由来の症状が結果に影響を及ぼす可能性がある。BIA 法も簡便かつ非侵襲的な方法であるが、測定機器や測定条件のばらつき、胸水や腹水の存在により結果が大きく影響を受けることがある (Pirlich et al, 2000)。CT による評価は筋肉量を客観的に定量化できる利点があり、代表的には第 3 腰椎レベルの骨格筋や腸腰筋の断面積を計測し、身長で補正して算出した骨格筋指数 (skeletal muscle mass index, SMI) や PMI が用いられている。一方で、そのカットオフ値について一定のコンセンサスが得られていないという課題や、被曝や高コストといった問題も依然として残されている。

したがって、特にがん患者においては、より簡便で非侵襲的かつ客観的なサルコペニア診断マーカーが望まれる。

そのような中で近年、横紋筋を構成するタンパク質であるタイチンが尿検体や血清検体を用いて筋の状態を評価できるバイオマーカーとして期待されている。これまでに、神経筋疾患、心疾患、集中治療領域などにおいて、その有用性が検討されてきた（Awano et al, 2018 ; Nakano et al, 2020 ; Yoshihisa et al, 2018）。しかしながら、切除不能消化器悪性腫瘍患者を対象に、尿中および血清タイチンのサルコペニア診断における有用性は未だ明らかとなっていない。

本研究では、切除不能消化器悪性腫瘍患者を対象として、尿中および血清タイチンのサルコペニア評価における有用性を明らかにすることを目的とし、第一章では尿中タイチン、第二章では血清タイチンについて後方視的に検討を行った。

《第一章》

切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア評価における

尿中タイチンの有用性に関する検討

緒 言

タイチンは、1976年に Maruyama ら (Maruyama et al, 1976) により発見されたタンパク質で、当初はコネクチンと呼ばれたが、後に Wang ら (Wang et al, 1979) がタイチンと命名し世界的に認知されるようになった。タイチンは分子量約 3000~3700 kDa の体内で最大のタンパク質であり、横紋筋の最小単位であるサルコメアを構成し筋肉の弾性に寄与している (Nakanishi et al, 2021)。筋肉の損傷によりタイチンはタンパク分解酵素による分解を受け、尿中および血中において様々なタイチンフラグメントの存在が確認されており (Matsuo et al, 2019)、中でも N 末端フラグメントは様々な筋疾患患者の尿中で増加することが報告されている。Awano らは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー145人、ベッカー型筋ジストロフィー36人を対象として尿中タイチンの濃度を測定し、健常人に比べて筋ジストロフィー患者では尿中タイチンの濃度が有意に高値であったと報告している (Awano et al, 2018)。また、Yoshihisa らによれば、尿中タイチン高値は肥大型心筋症患者の心臓死亡率および全死因死亡率の予測因子であると報告されている (Yoshihisa et al, 2018)。Nakano らは集中治療室に入室中の成人患者を対象とした研究において、尿中タイチンはCTで測定した大腿筋量と負の相関を示したと報告しており、尿中タイチンは筋肉量低下に伴い上昇するとされている (Nakano et al, 2020)。

一方、がん患者においても尿中タイチンの濃度と筋肉量の関連が報告されている。Miyoshi らは外科的切除が予定された消化器悪性腫瘍の患者 39 人を対象とし、SMI と尿中タイチン濃度の関係を解析した。その結果、SMI が低下するほど尿中タイチンは上昇し、SMI と尿中タイチンには負の相関があったと報告している (Miyoshi et al, 2020)。この知見は、尿中タイチンががん患者における筋肉量を反映する可能性を示すものである。

しかしながら、これまで切除不能な進行期消化器悪性腫瘍の患者を対象として、尿中タイチン濃度と筋肉量との関連を検討した報告は存在しない。切除不能な進行例では、がん悪液質の進行に伴い、切除可能例と比較して筋肉量が著明に低下していることが推察される一方、腫瘍由来の症状が強い患者も多く、既存のサルコペニア診断基

準での評価が難しい対象である。また、これらの患者には病勢進行抑制を目的とした全身化学療法が広く行われるが、前述の如くサルコペニアが化学療法の有効性や生命予後に影響を及ぼすことが示唆されている (Best et al, 2021 ; Thormann et al, 2023)。したがって、切除不能な消化器悪性腫瘍患者において尿中タイチン濃度がサルコペニアの簡便なバイオマーカーとして有用であるかを明らかにすることは、サルコペニア診断を容易にし、治療戦略の最適化や予後予測に繋がる重要な検討課題である。

以上の背景を踏まえ、本章では、切除不能な消化器悪性腫瘍患者において尿中タイチンがサルコペニアの診断マーカーとして有用であるかを後方視的に検討することとした。

方 法

1. 研究の種類・デザイン

本研究は、研究対象症例から取得された既存の試料や診療録情報を用いた単施設後方視的観察研究である。

2. 対象となる患者

2024 年 1 月 1 日～2025 年 4 月 30 日の間に北海道大学病院消化器内科に通院又は入院した消化器悪性腫瘍の患者のうち、以下の選択基準（1）を満たし、かつ除外基準（2）のいずれにも該当しない場合を適格とした。

(1) 選択基準

- ① 診断時において年齢が 18 歳以上の患者
- ② 消化器悪性腫瘍の患者
- ③ 血液検査・尿検査の残余検体が利用可能である患者
- ④ 日常臨床の中で実施された CT 画像、または BIA 検査結果が利用可能である患者
- ⑤ 包括同意が得られており研究の参加について拒否しなかった患者

(2) 除外基準

- ① 握力データが欠損している患者
- ② 治癒切除可能と診断された患者

3. 観察及び調査項目とその実施方法

対象症例の以下の項目について、診療録から情報を入手し利用する。

- (1) 対象症例基本情報：年齢、性別、身長、体重、診断名、原発臓器、臨床病期、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)、既往歴、併存症、内服薬、薬物療法の内容
- (2) 化学療法の有効性に関する情報：全生存期間（化学療法が実施されている患者のみ）
- (3) 血液検査：血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数）、血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総コレステロール、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、ChE、CK、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl、Ca、シスタチンC、CRP、空腹時血糖または随時血糖、HbA

1c、TSH、FT4)

(4) 尿検査：クレアチニン、総蛋白、アルブミン、尿糖

(5) 老年者栄養リスク指数 (Geriatric nutritional risk index, GNRI)

栄養状態の評価指標としてGNRIを用いた。GNRIはBouillanneらによって提唱された高齢者の栄養リスク評価法であり、値が低いほど栄養リスクが高いことを示す。血清アルブミン値と体重を用いて次の式により算出した。

$$\text{GNRI} = [1.489 \times \text{Alb (g/L)}] + [41.7 \times \text{実測体重 (kg)} / \text{理想体重 (kg)}]$$

なお、理想体重は、男性では「身長 (cm) - 100 - { [身長 (cm) - 150] / 4 }」、女性では「身長 (cm) - 100 - { [身長 (cm) - 150] / 2.5 }」の式を用いて求めた (Bouillanne et al, 2005)。

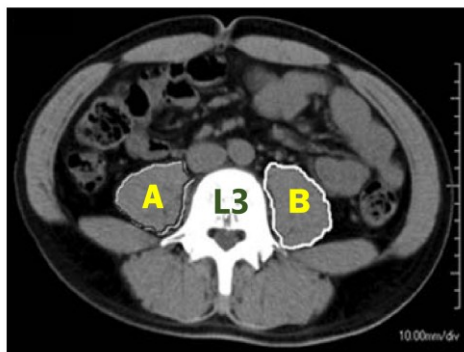
(6) 握力

(7) BIA法による体成分分析結果

日常診療でInBody770® (InBody Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定された体組成測定結果を用いた。

(8) 胸腹部CT画像

日常診療で撮像されたCT画像を用いて、PMIを測定した。PMIの計算方法は図1に示すように、CT検査で第3腰椎レベルの左右の腸腰筋の断面積をマニュアルトレース法で測定し、合計した値を身長 squared で割ることで算出した (Hamaguchi et al, 2016)。



$$\text{PMI (cm}^2\text{/m}^2\text{)} = \frac{\text{A+B (cm}^2\text{)}}{\text{身長 (m)}^2}$$

(Hamaguchi et al, 2016)

図 1. PMI の測定部位と計算方法

4. サルコペニアの判定方法

サルコペニアの診断については、図2に示すように、JSHが提唱する「肝疾患におけるサルコペニア判定基準第2版」に基づき、筋力低下と筋肉量低下の両者を有する場合と定義した (Nishikawa et al, 2021)。

筋力低下は、握力が男性で 28 kg未満、女性で 18 kg未満と定義した。筋肉量

低下については、本研究対象である消化器悪性腫瘍患者において、PMIのカットオフ値に関する一定のコンセンサスが得られていない。そこで、本研究では、日本人を対象とした研究に基づくカットオフ値が設定されているJSHのサルコペニア判定基準を基本としつつ、当院消化器内科の先行研究においてOharaらが報告した基準を併用し、両基準における解析を行った。PMI値が男性で $3.74 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 未満、女性で $2.29 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 未満（Ohara et al, 2020）もしくは、男性で $6.36 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 未満、女性で $3.92 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 未満（Hamaguchi et al, 2016）の2種類の基準を使用した。両基準を用いて解析を行うことで、現時点で筋肉量のカットオフ値に関する明確なコンセンサスが得られていない状況を踏まえ、診断基準の違いが結果の解釈に与える影響を確認しつつ、サルコペニアとタイチンとの関連が一貫して認められるかを検討することを目的とした。

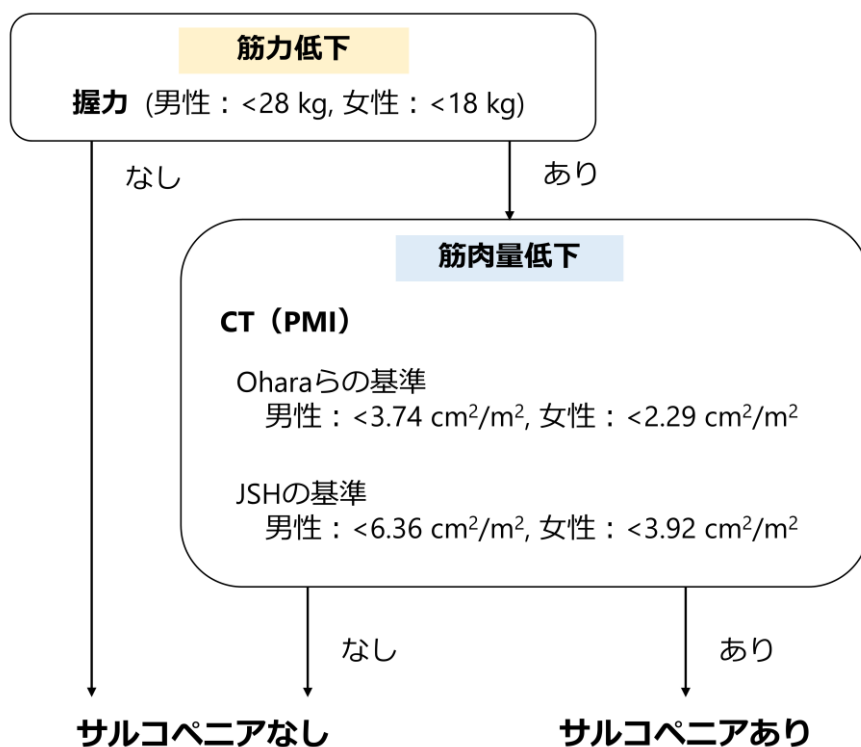


図 2. サルコペニアの判定方法

5. 測定項目・測定方法

(1) 利用する試料

北海道大学病院消化器内科において尿検査の残余検体を -80°C で凍結保存し、測定に利用した。

(2) 尿中タイチン

ELISA kit (#29501 N-Titin Measurement Kit; Immuno-Biological Laboratories, Fujioka, Japan) を用いて、通常のプロトコールに従い尿中のタイチンの濃度を測定した。プレートリーダーには Spectra MAX™ iD3 (Molecular Devices, San Jose, USA) を使用し、450nm の吸光度を測定した。

なお、尿の濃縮や希釈の影響を避けるため、尿中タイチン濃度は尿中クレアチニン値で補正し、以下のクレアチニン比で示した (Awano et al, 2018) :

$$\text{U-titin/Ucr (pmol/mgCr)} = \text{尿中タイチン (pmol/L)} / \text{尿中クレアチニン (mg/dL)} / 10$$

6. 統計学的手法

統計分析は、EZR version 1.68 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を使用した。カテゴリー変数は Fisher の直接確率検定で解析を行い、連続変数は Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。2 つの変数間の相関は、Spearman の順位相関係数を用いて評価した。サルコペニアの診断に関連する因子を同定するため、多重ロジスティック回帰分析を実施した。多変量解析には、サルコペニアとの関連が示唆される因子を含めた。尿中タイチンのサルコペニア識別能を評価するため、ROC 解析を実施した。診断性能を評価するために AUC を算出し、最適なカットオフ値は Youden 指数に基づいて決定された。すべての解析において、p 値は 0.05 未満を統計学的に有意とした。

7. 倫理的遵守事項

本研究は「ヘルシンキ宣言 (2013 年 10 月修正)」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、令和 5 年 3 月 27 日一部改正)」を遵守して実施した。また、あらかじめ臨床研究実施計画書と情報公開文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会の承認及び病院の許可を得て行われた (自主臨床研究番号: 自 024-0178)。研究参加に対する同意に関しては、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者を対象とした。

結 果

1. 対象症例

2024年1月1日から2025年4月30日の間に北海道大学病院に通院または入院した消化器悪性腫瘍患者のうち保存尿検体が利用可能であった146例を対象とした。そのうち、握力のデータが欠損している3例、治癒切除可能と診断された18例を除外し、計125例が解析対象となった（図3）。

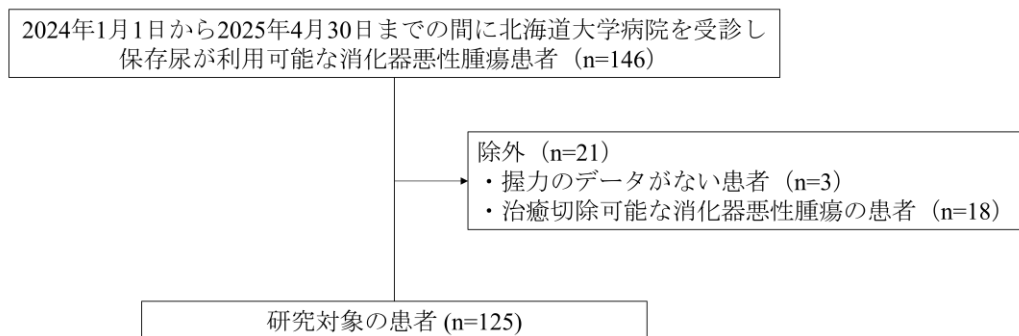


図3. 対象症例

表1に本研究の対象となった125例の患者背景を示す。年齢中央値は70歳（範囲43-85歳）、男性68例（54.4%）、女性57例（45.6%）であった。原発臓器としては膵臓（37.6%）が最多で、次いで胆道（23.2%）が多かった。Oharaらの基準では、合計46名（36.8%）がサルコペニアと診断され、そのうち男性は19名（27.9%）、女性は27名（47.4%）であった。JSHの基準では、合計61名（48.8%）がサルコペニアと診断され、男性は26名（38.2%）、女性は35名（61.4%）であった。U-titin/Ucrの中央値は4.25（pmol/mgCr）であった。

表2にOharaらの基準で判定したサルコペニアの有無による患者背景を、表3にJSH基準で判定したサルコペニアの有無による患者背景を示す。Oharaらの基準では、サルコペニア患者は有意に高齢であり（ $p=0.007$ ）、女性が多く（ $p=0.027$ ）、ECOG PSは有意に低下していた（ $p<0.001$ ）。また、サルコペニア患者では、body mass index（BMI）（ $p<0.001$ ）、GNRI（ $p<0.001$ ）が有意に低値であった。U-titin/Ucrはサルコペニア患者で高値となる傾向を認めた（3.76 [95%信頼区間（confidence interval, CI）: 0.54–31.5] vs. 5.34 [0.88–96.6], $p=0.051$ ）。JSH基準でも、サルコペニア患者は有意に高齢で（ $p<0.001$ ）、女性が多く（ $p=0.012$ ）、ECOG PSは有意に低かった（ $p<0.001$ ）。また、サルコペニア患者でBMI（ $p=0.003$ ）、血清アルブミン（serum albumin, Alb）（ $p=0.017$ ）、GNRI（ $p=0.007$ ）が有意に低値であった。U-titin/Ucrはサルコペニア患者で有意に高値を示した（3.64 [0.54–15.34] vs. 5.14 [0.88–96.58], $p=0.007$ ）。

表 1. 患者背景

		全体 n = 125	男性 n = 68, 54.4%	女性 n = 57, 45.6%
年齢 (歳)		70 (43-85)	69 (43-84)	71 (44-85)
ECOG PS	0	81 (64.8%)	53 (77.9%)	28 (49.1%)
	≥1	44 (35.2%)	15 (22.1%)	29 (50.9%)
原発臓器	食道	10 (8.0%)	8 (11.8%)	2 (3.5%)
	胃	12 (9.6%)	9 (13.2%)	3 (5.3%)
	大腸	22 (17.6%)	10 (14.7%)	12 (21.0%)
	膵臓	47 (37.6%)	19 (27.9%)	28 (49.1%)
	胆道	29 (23.2%)	20 (29.4%)	9 (15.8%)
	その他	5 (4.0%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)
転移臓器の数	0-1	84 (67.2%)	45 (66.2%)	39 (68.4%)
	≥2	41 (32.8%)	23 (33.8%)	18 (31.6%)
化学療法歴 [†]	+	56 (44.8%)	33 (48.5%)	23 (40.4%)
	-	69 (55.2%)	35 (51.5%)	34 (59.6%)
BMI		21.9 (14.2-33.1)	22.0 (16.2-33.1)	21.2 (14.2-31.9)
PMI (cm ² /m ²)		3.62 (1.49-7.70)	4.41 (1.90-7.70)	2.72 (1.49-4.80)
握力 (kg)		22.5 (5.0-48.0)	30.5 (13.5-48.0)	16 (5.0-28.5)
サルコペニア (Ohara らの基準)		46 (36.8%)	19 (27.9%)	27 (47.4)
サルコペニア (JSH の基準)		61 (48.8%)	26 (38.2%)	35 (61.4)
体脂肪率 (%) [*]		21.5 (2.9-44.4)	19.5 (2.9-35.4)	25.4 (2.9-44.4)
Alb (g/dL)		3.4 (1.7-4.6)	3.4 (1.7-4.6)	3.4 (1.7-4.2)
ChE (IU/L)		223 (44-748)	207.5 (44-384)	234 (82-748)
血清クレアチニン (mg/dL)		0.71 (0.43-1.68)	0.88 (0.49-1.66)	0.59 (0.43-1.68)
CK (U/L)		52 (12-260)	55 (13-260)	45 (12-123)
CRP (mg/dL)		0.59 (0.02-17.6)	0.91 (0.02-17.6)	0.32 (0.02-6.40)
eGFRcr (ml/min/1.73m ²)		69.6 (22.9-130.7)	67.2 (35.1-130.7)	72.1 (22.9-103.4)
GNRI		45.5 (30.9-123.9)	46.4 (35.0-89.7)	45.3 (30.9-123.9)
U-titin/Ucr (pmol/mgCr)		4.25 (0.54-96.6)	3.98 (0.54-96.6)	4.49 (0.88-66.6)

データは中央値 (範囲) または患者数で示した。† : 過去 6 か月以内に化学療法を施行されたものと定義した。* : 欠損値。

略語 : Alb, 血清アルブミン ; BMI, body mass index ; ChE, コリンエステラーゼ ; CK, クレアチンキナーゼ ; CRP, C-reactive protein ; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status ; eGFRcr, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine ; GNRI, geriatric nutritional risk index ; JSH, The Japan Society of Hepatology ; PMI, psoas muscle mass index ; U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

表 2. サルコペニアの有無による患者背景 (Ohara らの基準)

		非サルコペニア n=79	サルコペニア n=46	p
年齢 (歳)		69 (43-85)	72 (43-84)	0.007
性別	男性	49 (62.0%)	19 (41.3%)	0.027
	女性	30 (38.0%)	27 (58.7%)	
ECOG PS	0	39 (49.4%)	21 (45.7%)	<0.001
	≥1	40 (50.6%)	25 (54.3%)	
原発臓器	食道	6 (7.6%)	4 (8.7%)	0.320
	胃	5 (6.3%)	7 (15.2%)	
	大腸	12 (15.2%)	10 (21.7%)	
	膵臓	30 (38.0%)	17 (37.0%)	
	胆道	22 (27.8%)	7 (15.2%)	
	その他	4 (5.1%)	1 (2.2%)	
転移臓器の数	0-1	52 (65.8%)	32 (69.6%)	0.698
	≥2	27 (34.1%)	14 (30.4%)	
化学療法歴†	+	40 (50.6%)	16 (34.8%)	0.096
	-	39 (49.4%)	30 (65.2%)	
BMI		22.7 (16.9-33.1)	19.6 (14.2-27.6)	<0.001
体脂肪率 (%)*		22.0 (2.9-44.4)	20.5 (2.9-43.6)	0.136
Alb (g/dL)		3.5 (2.1-4.6)	3.3 (1.7-4.2)	0.082
ChE (IU/L)		225 (77-748)	214 (44-339)	0.145
血清クレアチニン (mg/dL)		0.77 (0.49-1.68)	0.67 (0.43-1.66)	0.110
CK (U/L)		54 (13-260)	51 (12-123)	0.087
CRP (mg/dL)		0.80 (0.02-17.6)	0.37 (0.02-11.0)	0.085
eGFRcr (ml/min/1.73m ²)		68.8 (22.9-130.7)	70.5 (34.5-125.6)	0.784
GNRI		47.7 (35.5-96.4)	42.8 (30.9-123.9)	<0.001
U-titin/Ucr (pmol/mgCr)		3.76 (0.54-31.51)	5.34 (0.88-96.58)	0.051

データは中央値 (範囲) または患者数で示した。†: 過去 6 か月以内に化学療法を施行されたものと定義した。*: 欠損値。

略語: Alb, 血清アルブミン; BMI, body mass index; ChE, コリンエステラーゼ; CK, クレアチンキナーゼ; CRP, C-reactive protein; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; eGFRcr, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine; GNRI, geriatric nutritional risk index; U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

表 3. サルコペニアの有無による患者背景 (JSH の基準)

		非サルコペニア n=64	サルコペニア n=61	p
<u>年齢 (歳)</u>		69 (43-85)	72 (44-84)	<0.001
<u>性別</u>	男性	42 (65.6%)	26 (42.6%)	0.012
	女性	22 (34.4%)	35 (57.4%)	
<u>ECOG PS</u>	0	56 (87.5%)	25 (41.0%)	<0.001
	≥1	8 (12.5%)	36 (59.0%)	
原発臓器	食道	5 (7.8%)	5 (8.2%)	0.629
	胃	4 (6.3%)	8 (13.1%)	
	大腸	10 (15.6%)	12 (19.7%)	
	膵臓	26 (40.6%)	21 (34.4%)	
	胆道	15 (23.4%)	14 (23.0%)	
	その他	4 (6.2%)	1 (1.6%)	
転移臓器の数	0-1	44 (68.7%)	40 (65.6%)	0.849
	≥2	20 (31.3%)	21 (34.4%)	
化学療法歴†	+	30 (46.9%)	26 (42.6%)	0.720
	-	34 (53.1%)	35 (57.4%)	
<u>BMI</u>		22.3 (16.9-33.1)	20.7 (14.2-30.0)	0.003
体脂肪率 (%)*		22.4 (5.7-44.4)	19.9 (2.9-43.6)	0.125
<u>Alb (g/dL)</u>		3.6 (2.3-4.6)	3.3 (1.7-4.2)	0.017
ChE (IU/L)		227 (114-486)	214 (44-748)	0.052
血清クレアチニン (mg/dL)		0.78 (0.49-1.52)	0.69 (0.43-1.68)	0.296
CK (U/L)		55 (13-260)	49 (12-123)	0.099
CRP (mg/dL)		0.80 (0.02-17.6)	0.37 (0.02-11.0)	0.088
eGFRcr (ml/min/1.73m ²)		70.1 (36.1-130.7)	68.7 (22.9-125.6)	0.733
<u>GNRI</u>		47.2 (36.0-96.4)	43.8 (30.9-123.9)	0.007
<u>U-titin/Ucr (pmol/mgCr)</u>		3.64 (0.54-15.34)	5.14 (0.88-96.58)	0.007

データは中央値 (範囲) または患者数で示した。†: 過去 6 か月以内に化学療法を施行されたものと定義した。*: 欠損値。

略語: Alb, 血清アルブミン; BMI, body mass index; ChE, コリンエステラーゼ; CK, クレアチンキナーゼ; CRP, C-reactive protein; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; eGFRcr, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine; GNRI, geriatric nutritional risk index; U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

2. 尿中タイチンと年齢、筋指標、血液生化学的指標との相関

U-titin/Ucr は年齢と弱い正の相関を示した ($r=0.300$, $p=0.001$ 、図 4A)。また、握力 ($r=-0.266$, $p=0.003$)、Alb ($r=-0.302$, $p=0.001$) と弱い負の相関を示し (図 4C, D)、これらはいずれも統計学的に有意であった。一方で、U-titin/Ucr と PMI ($r=-0.144$, $p=0.109$)、血清クレアチニン ($r=-0.096$, $p=0.285$)、CK ($r=-0.172$, $p=0.055$) との間には有意な相関は認められなかった (図 4B, E, F)。

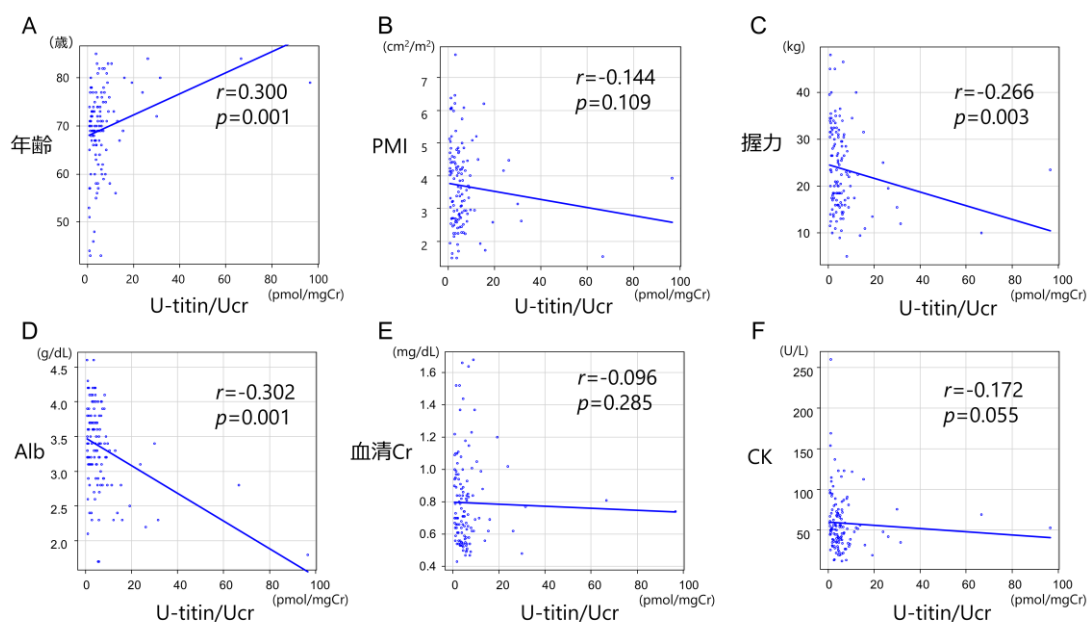


図 4. 尿中タイチンと年齢、筋指標、血液化学検査項目との相関

U-titin/Ucr と各臨床指標の相関を示す。(A) 年齢、(B) PMI、(C) 握力、(D) Alb、(E) 血清 Cr、(F) CK。

略語：Alb, 血清アルブミン；CK, クレアチンキナーゼ；Cr, クレアチニン；PMI, psoas muscle mass index；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

3. サルコペニアおよびその診断基準構成要素の有無による尿中タイチンの比較

U-titin/Ucr について、サルコペニア群と非サルコペニア群に分類し、さらに診断基準の構成要素 (握力および PMI) 別に比較検討を行った。JSH 基準によるサルコペニア群で U-titin/Ucr が有意に高値を示した ($p=0.007$, 図 5B)。一方、Ohara らの基準によるサルコペニア群では高い傾向を認めたものの統計学的有意差には至らなかった ($p=0.051$, 図 5A)。また、握力低下群で U-titin/Ucr が有意に高値を示した ($p=0.003$, 図 5C)。さらに、PMI は、Ohara らの基準および JSH 基準のいずれにおいても有意な差は認められなかった ($p=0.272$, 図 5D； $p=0.400$, 図 5E)。

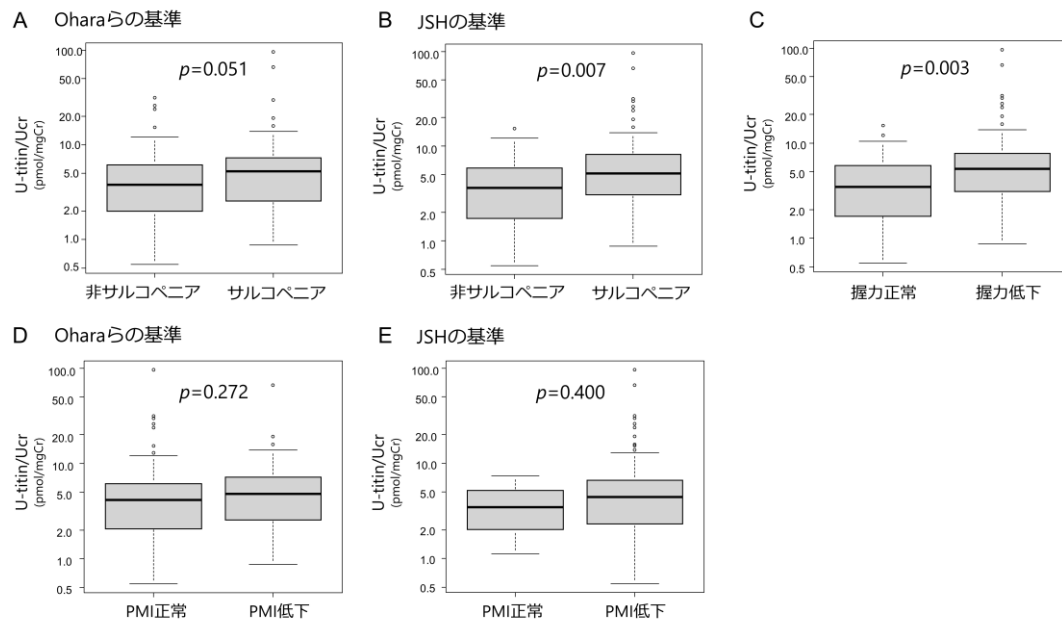


図5. サルコペニアおよびその構成要素の有無における尿中タイチンの比較

U-titin/Ucr について Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。(A) サルコペニアの有無 (Ohara らの基準)、(B) サルコペニアの有無 (JSH の基準)、(C) 握力低下の有無、(D) PMI 低下の有無 (Ohara らの基準)、(E) PMI 低下の有無 (JSH の基準)。

略語：JSH, The Japan Society of Hepatology；PMI, psoas muscle mass index；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

4. サルコペニア診断に寄与する因子の多変量解析

サルコペニアの診断に寄与すると考えられる因子について、多変量解析を行った (表4)。Ohara らの基準、JSH の基準のいずれにおいても、年齢 (Ohara らの基準：オッズ比 (odds ratio, OR) 4.03、95%CI 1.48–11.0、 $p=0.006$ ；JSH の基準：OR 2.83、95%CI 1.12–7.14、 $p=0.028$) および ECOG PS (Ohara らの基準：OR 3.86、95%CI 1.39–10.7、 $p=0.009$ ；JSH の基準：OR 7.72、95%CI 2.65–22.5、 $p<0.001$) がサルコペニア診断と有意に関連していた。一方で、GNRI および U-titin/Ucr については、両基準において有意な関連は認められなかった。

表 4. サルコペニアに対する多変量ロジスティック回帰分析

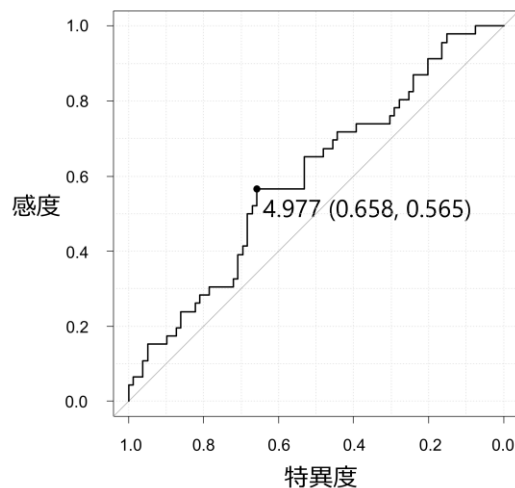
		Ohara らの基準		JSH の基準	
因子		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	
年齢	≥ 中央値	4.03 (1.48-11.0)	0.006	2.83 (1.12-7.14)	0.028
ECOG PS	1-3	3.86 (1.39-10.7)	0.009	7.72 (2.65-22.5)	<0.001
GNRI	< 中央値	0.41 (0.16-1.07)	0.068	0.77 (0.31-1.96)	0.590
U-titin/Ucr	≥ 中央値	1.07 (0.40-2.85)	0.900	0.89 (0.34-2.31)	0.811

略語：CI, confidence interval；ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；GNRI, geriatric nutritional risk index；JSH, The Japan Society of Hepatology；OR, odds ratio；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

5. ROC 解析による尿中タイチンの診断能評価

サルコペニア診断における U-titin/Ucr のカットオフ値を求めるため、ROC 解析を行った。Ohara らの基準を用いた場合の AUC は 0.597 (95%CI 0.494–0.700)、JSH の基準を用いた場合の AUC は 0.640 (95%CI 0.543–0.736) であり、いずれも識別能は限定的であった (図 6A, B)。両基準における Youden index により算出された最適カットオフ値はいずれも 4.977 であった。

A Oharaらの基準



B JSHの基準

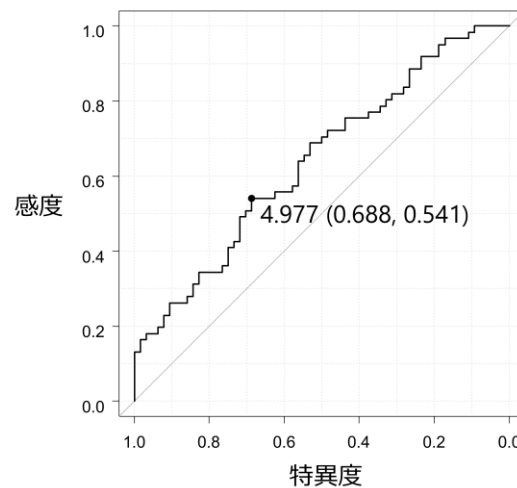


図 6. サルコペニア診断における尿中タイチンの ROC 曲線

(A) Ohara らの基準：AUC は 0.597 (95%CI 0.494–0.700) であり、最適カットオフ値は 4.977 であった。(B) JSH の基準：AUC は 0.640 (95%CI 0.543–0.736) であり、最適カットオフ値は同じく 4.977 であった。

略語：AUC, area under the curve；CI, confidence interval；JSH, The Japan Society of Hepatology；ROC, receiver operating characteristic

また、診断精度は Ohara らの基準で 61.6% (表 5A)、JSH 基準で 60.8%であった (表 5B)。

表 5. ROC 解析によるサルコペニア検出における尿中タイチンの診断能

A : Ohara らの基準

U-titin/Ucr (pmol/mgCr)	非サルコペニア	サルコペニア	正診率
全体, n=125	n=79	n=46	
≥4.977	27	25	61.6%
<4.977	52	21	

B : JSH の基準

U-titin/Ucr (pmol/mgCr)	非サルコペニア	サルコペニア	正診率
全体, n=125	n=64	n=61	
≥4.977	20	32	60.8%
<4.977	44	28	

略語 : ROC, receiver operating characteristic ; U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

6. サルコペニアの有無による患者背景 (男女別)

既報ではサルコペニアの進行過程や生命予後との関連に性差があることが示されている (Gallagher et al, 2000 ; Liu et al, 2022)。さらに、2 型糖尿病患者を対象とした研究において、U-titin/Ucr が男性では握力と負の相関を示すものの、女性では相関を認めなかったことが報告されており、サルコペニアと U-titin/Ucr の関連にも性差が存在する可能性が示唆されている (Takiguchi et al, 2025)。これらの知見に基づいて、本研究でも男女別に解析を行った。

表 6A に Ohara らの基準によるサルコペニアの有無による男女別の患者背景を示す。サルコペニアを有する男性患者は有意に高齢 ($p = 0.002$) であり、ECOG PS も低かった ($p < 0.001$)。BMI ($p < 0.001$)、Alb ($p = 0.049$)、CK ($p = 0.030$)、GNRI ($p = 0.001$) は、サルコペニア患者で有意に低かった。U-titin/Ucr はサルコペニア患者で有意に高かった (3.20 [95%CI: 0.54–26.2] vs. 5.78 [1.21–96.6], $p = 0.013$)。対照的に、女性患者では、BMI ($p < 0.001$)、体脂肪率 ($p = 0.022$)、GNRI ($p = 0.005$) のみがサルコペニア患者において有意に低かったが、その他の有意差は認められなかった。

同様に、JSH 基準による解析結果を表 6B に示す。男性患者では、サルコペニア群は非サルコペニア群に比べて有意に高齢であり ($p=0.002$)、ECOG PS が低下していた ($p<0.001$)。また、BMI ($p=0.042$)、Alb ($p=0.035$)、ChE ($p=0.013$)、CK ($p=0.024$) は有意に低値を示し、U-titin/Ucr はサルコペニア群で有意に高値を示した ($2.95 [95\%CI: 0.54-15.3]$ vs. $5.63 [1.21-96.6]$, $p=0.002$)。女性患者では、サルコペニア群において ECOG PS ($p=0.031$)、BMI ($p=0.024$)、体脂肪率 ($p=0.004$)、GNRI ($p=0.028$) が有意に低値を示したが、その他の項目に有意差は認められなかった。

表 6. サルコペニアの有無による患者背景 (男女別)

A : Ohara らの基準

		男性			女性		
		非サルコペニア	サルコペニア	P	非サルコペニア	サルコペニア	P
		n=49	n=19		n=30	n=27	
<u>年齢 (歳)</u>		69 (43-83)	72 (43-84)	0.002	71 (46-85)	72 (44-84)	0.643
<u>ECOG PS</u>	0	44 (89.8%)	9 (47.4%)	<0.001	16 (53.3%)	12 (44.4%)	0.599
	≥ 1	5 (10.2%)	10 (52.6%)		14 (46.7%)	15 (55.6%)	
原発臓器	食道	6 (12.2%)	2 (10.5%)	0.358	0	2 (7.4%)	0.626
	胃	4 (8.2%)	5 (26.3%)		1 (3.3%)	2 (7.4%)	
	大腸	6 (12.2%)	4 (21.1%)		6 (20.0%)	6 (22.2%)	
	膵臓	15 (30.6%)	4 (21.1%)		15 (50.0%)	13 (48.1%)	
	胆道	16 (32.7%)	4 (21.1%)		6 (20.0%)	3 (11.1%)	
	その他	2 (4.1%)	0		2 (6.7%)	1 (3.7%)	
転移臓器の数	0-1	31 (63.3%)	14 (73.7%)	0.570	21 (70.0%)	18 (66.7%)	1.000
	≥ 2	18 (36.7%)	5 (26.3%)		8 (30.0%)	9 (33.3%)	
化学療法歴 [†]	+	25 (51.0%)	8 (42.1%)	0.594	15 (50.0%)	8 (29.6%)	0.177
	-	24 (49.0%)	11 (57.9%)		15 (50.0%)	19 (70.4%)	
<u>BMI</u>		22.6 (16.9-33.1)	19.8 (16.2-23.5)	<0.001	22.9 (18.2-31.9)	19.1 (14.2-27.6)	<0.001
<u>体脂肪率 (%)</u> *		20.0 (2.9-35.4)	18.1 (5.0-29.3)	0.316	28.0 (14.0-44.4)	22.2 (2.9-43.6)	0.022
<u>Alb (g/dL)</u>		3.6 (2.2-4.6)	3.2 (1.7-4.2)	0.049	3.4 (2.1-4.2)	3.4 (1.7-4.1)	0.767
ChE (IU/L)		223 (77-384)	178 (44-324)	0.090	250 (82-748)	230 (108-339)	0.210

血清クレアチニン (mg/dL)	0.86 (0.49- 1.64)	0.88 (0.49- 1.66)	0.534	0.62 (0.50- 1.68)	0.59 (0.43- 1.23)	0.350
<u>CK (U/L)</u>	58 (13-260)	51 (19-123)	<u>0.030</u>	42 (13-123)	50 (12-99)	0.861
CRP (mg/dL)	1.07 (0.02- 17.6)	0.56 (0.03- 11.0)	0.589	0.56 (0.02- 5.19)	0.26 (0.02- 6.40)	0.314
eGFRcr (ml/min/1.73m ²)	68.8 (32.7- 130.7)	64.1 (35.1- 125.6)	0.378	69.7 (22.9- 93.8)	75.0 (34.5- 103.4)	0.299
<u>GNRI</u>	47.6 (35.5- 89.7)	42.7 (35.0- 73.5)	<u>0.001</u>	48.5 (40.2- 96.4)	42.8 (30.9- 123.9)	<u>0.005</u>
<u>U-titin/Ucr</u> <u>(pmol/mgCr)</u>	3.20 (0.54- 26.15)	5.78 (1.21- 96.58)	<u>0.013</u>	4.48 (1.01- 31.5)	5.00 (0.88- 66.63)	0.868

B : JSH の基準

		男性			女性		
		非サルコペ ニア n=42	サルコペニ ア n=26	<i>p</i>	非サルコペ ニア n=22	サルコペニ ア n=35	<i>p</i>
<u>年齢 (歳)</u>		69 (43-83)	72 (43-84)	<u>0.002</u>	70 (46-85)	72 (44-84)	0.135
<u>ECOG PS</u>	0	41 (97.6%)	12 (46.2%)	<u><0.001</u>	15 (68.2%)	13 (37.1%)	<u>0.031</u>
	≥1	1 (2.4%)	14 (53.8%)		7 (31.8%)	22 (62.9%)	
原発臓器	食道	5 (11.9%)	3 (11.5%)	0.628	0	2 (5.7%)	0.481
	胃	4 (9.5%)	5 (19.2%)		0	3 (8.6%)	
	大腸	6 (14.3%)	4 (15.4%)		4 (18.2%)	8 (22.9%)	
	膵臓	14 (33.3%)	5 (19.2%)		12 (54.5%)	16 (45.7%)	
	胆道	11 (26.2%)	9 (34.6%)		4 (18.2%)	5 (14.3%)	
	その他	2 (4.8%)	0		2 (9.1%)	1 (2.9%)	
転移臓器の数	0-1	28 (66.7%)	17 (65.4%)	1.000	16 (72.7%)	23 (65.7%)	0.771
	≥2	14 (33.3%)	9 (34.6%)		6 (27.3%)	12 (34.3%)	
化学療法歴 [†]	+	22 (52.4%)	13 (50.0%)	1.000	10 (45.5%)	13 (37.1%)	0.587
	-	20 (47.6%)	13 (50.0%)		12 (54.5%)	22 (62.9%)	
<u>BMI</u>		22.6 (16.9- 33.1)	20.8 (16.2- 30.0)	<u>0.042</u>	22.5 (18.2- 31.9)	20.4 (14.2- 28.6)	<u>0.024</u>
<u>体脂肪率 (%)</u> *		20.3 (5.7- 32.1)	18.3 (2.9- 35.4)	0.333	29.4 (13.9- 44.4)	22.0 (2.9- 43.6)	<u>0.004</u>

<u>Alb (g/dL)</u>	3.6 (2.3-4.6)	3.2 (1.7-4.2)	<u>0.035</u>	3.5 (2.8-4.2)	3.4 (1.7-4.2)	0.267
<u>ChE (IU/L)</u>	224 (114-384)	177 (44-349)	<u>0.013</u>	243 (131-486)	230 (82-748)	0.272
血清クレアチニン (mg/dL)	0.90 (0.49-1.52)	0.86 (0.49-1.66)	0.915	0.59 (0.50-0.74)	0.63 (0.43-1.68)	0.349
<u>CK (U/L)</u>	59 (13-260)	50 (14-123)	<u>0.024</u>	41 (13-104)	49 (12-123)	0.544
CRP (mg/dL)	0.74 (0.02-17.6)	0.74 (0.03-11.0)	0.762	0.58 (0.02-5.19)	0.25 (0.02-6.40)	0.195
eGFRcr (ml/min/1.73m ²)	68.8 (32.7-130.7)	66.3 (32.7-125.6)	0.825	76.1 (59.1-93.8)	70.8 (22.9-103.4)	0.333
GNRI	47.2 (36.0-89.7)	43.5 (35.0-73.5)	0.052	47.4 (40.2-96.4)	43.8 (30.9-123.9)	<u>0.028</u>
U-titin/Ucr (pmol/mgCr)	2.95 (0.54-15.34)	5.63 (1.21-96.58)	<u>0.002</u>	4.47 (1.02-9.65)	4.97 (0.88-66.63)	0.826

データは中央値（範囲）または患者数で示した。†：過去6か月以内に化学療法を施行されたものと定義した。*：欠損値。

略語：Alb, 血清アルブミン；BMI, body mass index；ChE, コリンエステラーゼ；CK, クレアチンキナーゼ；CRP, C-reactive protein；ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；eGFRcr, estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine；GNRI, geriatric nutritional risk index；JSH, The Japan Society of Hepatology；PMI, psoas muscle mass index；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

7. 尿中タイチンと年齢、筋指標、血液生化学的指標との相関（男女別）

男性患者において、U-titin/Ucr は年齢と弱い正の相関を示した ($r=0.318$, $p=0.008$, 図 7A)。握力 ($r=-0.412$, $p<0.001$)、Alb ($r=-0.292$, $p=0.016$) と弱い負の相関を示し (図 7C, D)、これらはいずれも統計学的に有意であった。一方で、U-titin/Ucr と PMI ($r=-0.214$, $p=0.080$)、血清クレアチニン ($r=-0.121$, $p=0.325$)、CK ($r=-0.224$, $p=0.066$) との間には有意な相関は認められなかった (図 7B, E, F)。女性患者においても U-titin/Ucr は Alb ($r=-0.292$, $p=0.028$) と弱い負の相関を示した (図 7J)。他の指標についても男性と同様の傾向は認められたが、Alb 以外は統計学的に有意な相関は確認されなかった (図 7G-I, K, L)。

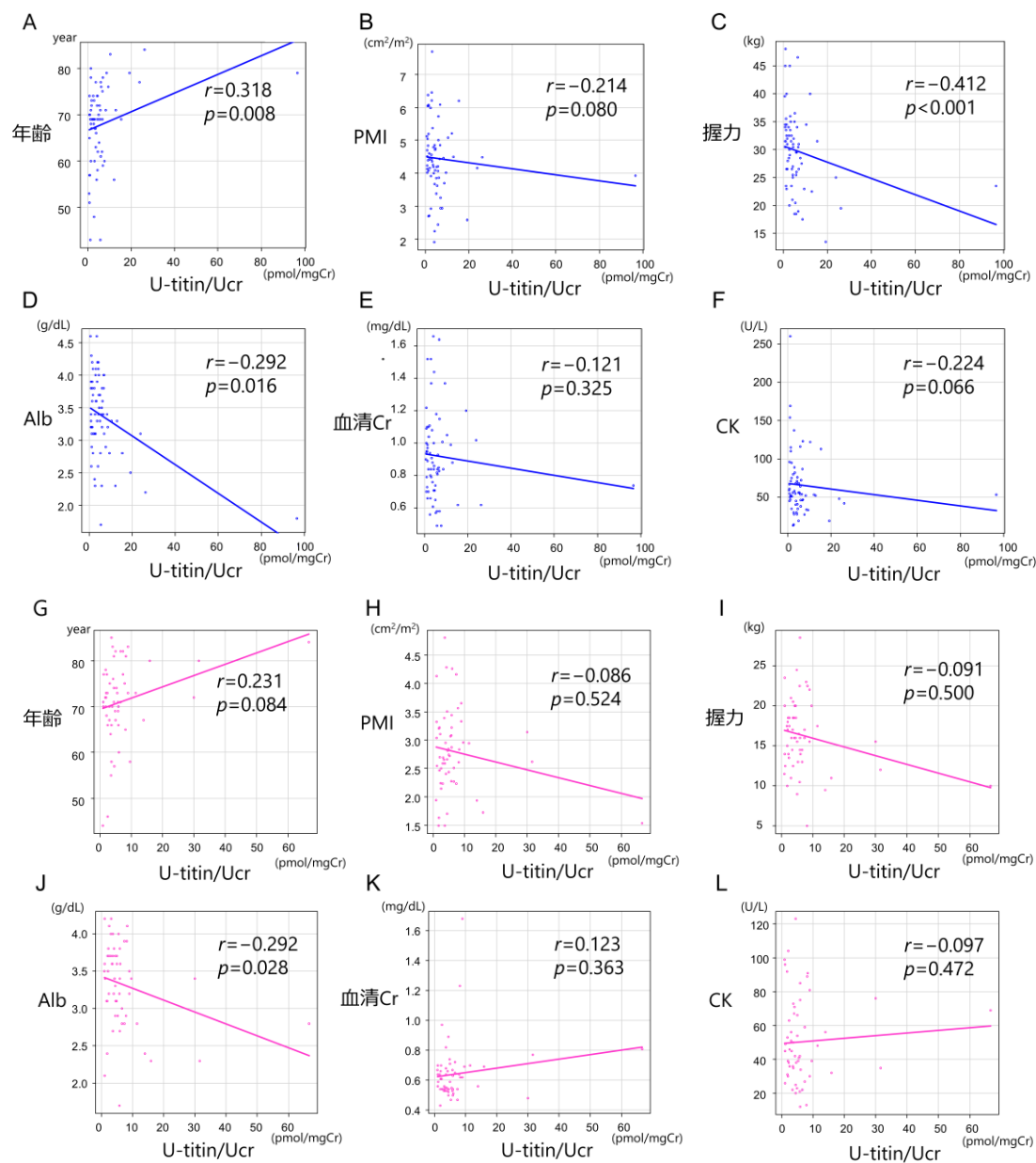


図7. 尿中タイチンと年齢、筋指標、血液化学検査項目との相関（男女別）

U-titin/Ucr と各臨床指標の相関を示す。(A-F) 男性患者における相関関係：(A) 年齢、(B) PMI、(C) 握力、(D) Alb、(E) 血清 Cr、(F) CK。(G-L) 女性患者における相関関係：(G) 年齢、(H) PMI、(I) 握力、(J) Alb、(K) 血清 Cr、(L) CK。

略語：Alb, 血清アルブミン；Cr, クレアチニン；CK, クレアチンキナーゼ；PMI, psoas muscle mass index；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

8. サルコペニアおよびその診断基準構成要素による尿中タイチンの比較（男女別）

U-titin/Ucr について、男女別にサルコペニアの有無および診断基準の各構成要素で

比較検討を行った。男性患者においては、サルコペニア群（Ohara らの基準： $p=0.013$ 、図 8A；JSH 基準： $p=0.002$ 、図 8B）および握力低下群（ $p=0.002$ 、図 8C）で U-titin/Ucr が有意に高値を示した。また、PMI 低値群においては、Ohara らの基準（図 8D）および JSH 基準（図 8E）いずれにおいても U-titin/Ucr は高い傾向を認めたが、統計学的に有意差は示されなかった。

一方、女性患者においては、サルコペニアの有無、握力低下の有無、PMI 低値の有無のいずれにおいても、U-titin/Ucr に有意な差は認められなかった。

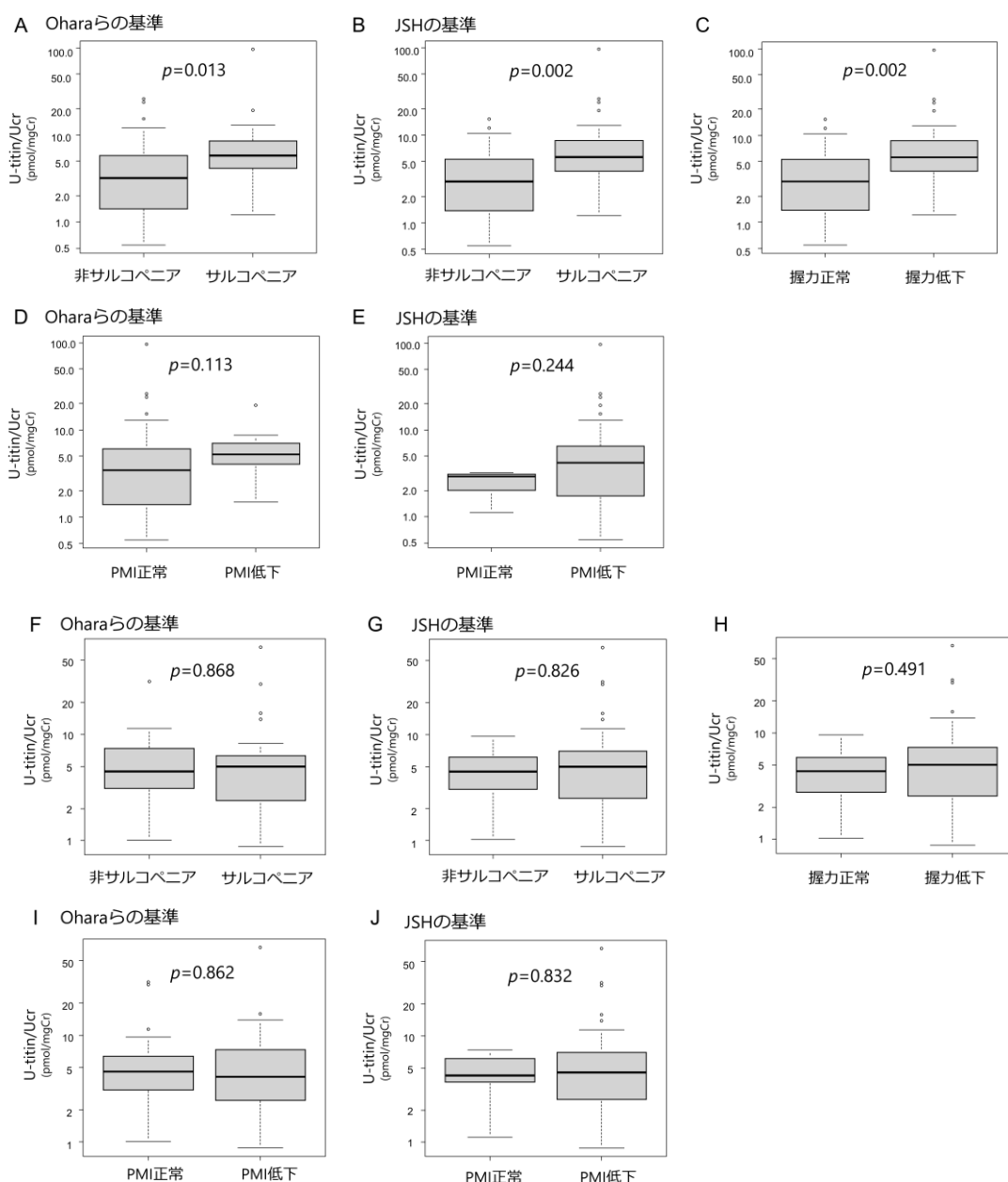


図 8. サルコペニアおよびその構成要素の有無における尿中タイチンの比較（男女別）

U-titin/Ucr について男女別に Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。(A-E) 男性患者：(A) サルコペニアの有無（Ohara らの基準）、(B) サルコペニアの有無（JSH の基準）、(C) 握力低下の有無、(D) PMI 低下の有無（Ohara らの基準）、(E) PMI 低下の有無（JSH の基準）。(F-J) 女性患者：(F) サルコペニアの有無（Ohara らの基準）、(G) サルコペニアの有無（JSH の基準）、(H) 握力低下の有無、(I) PMI 低下の有無（Ohara らの基準）、(J) PMI 低下の有無（JSH の基準）。

略語：JSH, The Japan Society of Hepatology；PMI, psoas muscle mass index；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

9. サルコペニア診断に寄与する因子の多変量解析（男女別）

サルコペニアの診断に寄与する因子について多変量解析を行った結果、男性患者においては、Ohara らの基準（表 7A）では U-titin/Ucr（OR 13.9、95%CI 1.49–130.0、 $p = 0.021$ ）および ECOG PS（OR 37.5、95%CI 3.20–438.0、 $p = 0.004$ ）、JSH の基準（表 7B）でも U-titin/Ucr（OR 17.1、95%CI 1.93–151.0、 $p = 0.011$ ）および ECOG PS（OR 180.0、95%CI 8.71–3720.0、 $p = 0.001$ ）がサルコペニア診断と有意に関連していた。一方、女性患者では、いずれの基準においても有意な関連は認められなかった。

表 7. サルコペニアに対する多変量ロジスティック回帰分析（男女別）

A：Ohara らの基準

		男性		女性	
因子		OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
年齢	≥ 中央値	4.44 (0.67-29.5)	0.123	2.25 (0.59-8.57)	0.234
ECOG PS	1-3	37.5 (3.20-438.0)	0.004	1.15 (0.30-4.52)	0.836
GNRI	< 中央値	0.33 (0.05-2.05)	0.232	0.55 (0.15-2.07)	0.379
U-titin/Ucr	≥ 中央値	13.9 (1.49-130.0)	0.021	1.08 (0.30-3.92)	0.910

B：JSH の基準

		男性		女性	
因子		OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
年齢	≥ 中央値	2.69 (0.53-13.7)	0.232	2.45 (0.65-9.15)	0.184
ECOG PS	1-3	180.0 (8.71-3720.0)	0.001	2.32 (0.57-9.50)	0.242
GNRI	< 中央値	1.36 (0.28-6.74)	0.704	0.88 (0.23-3.41)	0.853
U-titin/Ucr	≥ 中央値	17.1 (1.93-151.0)	0.011	0.87 (0.23-3.32)	0.843

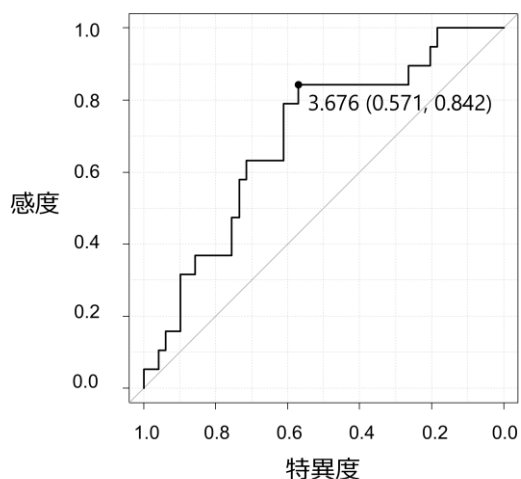
略語：CI, confidence interval；ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status；GNRI, geriatric nutritional risk index；JSH, The Japan Society of Hepatology；OR, odds ratio；PMI, psoas muscle mass index；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

10.ROC 解析による尿中タイチンの診断能評価（男女別）

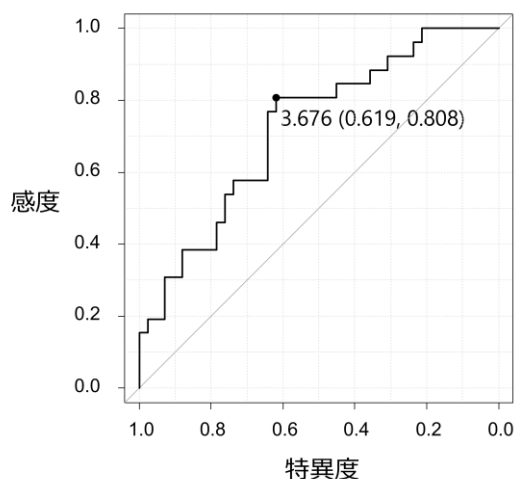
サルコペニア診断における U-titin/Ucr のカットオフ値を求めるため、ROC 解析を行った。男性患者における解析では、Ohara らの基準（図 9A）に基づく AUC は 0.695（95%CI: 0.557–0.833）、JSH の基準（図 9B）に基づく AUC は 0.722（95%CI: 0.598–0.845）であり、いずれも中等度の識別能を示した。Youden index により算出された最適カットオフ値は両基準ともに 3.676 であった。

一方、女性患者における解析では、Ohara らの基準（図 9C）に基づく AUC は 0.470（95%CI: 0.315–0.626）、JSH の基準（図 9D）に基づく AUC は 0.518（95%CI: 0.366–0.671）にとどまり、最適カットオフ値はそれぞれ 4.977 および 11.408 であった。

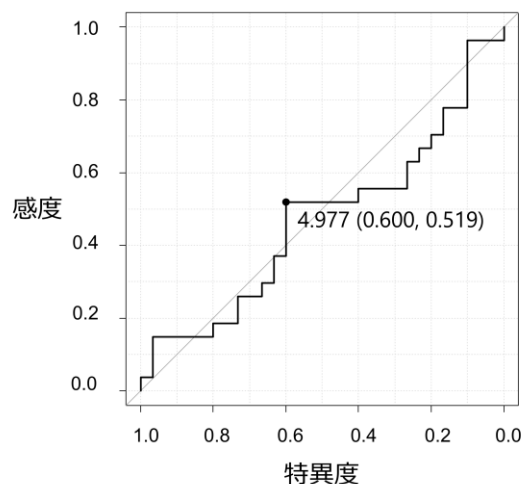
A Oharaらの基準



B JSHの基準



C Oharaらの基準



D JSHの基準

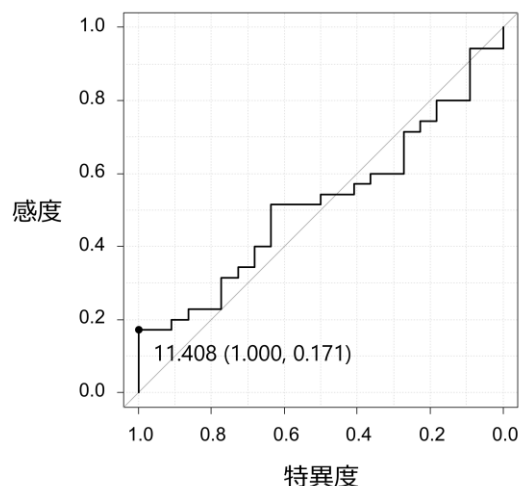


図 9. サルコペニア診断における尿中タイチンの ROC 曲線（男女別）

(A) 男性・Ohara らの基準：AUC は 0.695 (95%CI 0.557–0.833) であり、最適カットオフ値は 3.676 であった。(B) 男性・JSH の基準：AUC は 0.722 (95%CI 0.598–0.845) であり、最適カットオフ値は 3.676 であった。(C) 女性・Ohara らの基準：AUC は 0.470 (95%CI 0.315–0.626) であり、最適カットオフ値は 4.977 であった。(D) 女性・JSH の基準：AUC は 0.518 (95%CI 0.366–0.671) であり、最適カットオフ値は 11.408 であった。

略語：AUC, area under the curve ; CI, confidence interval ; JSH, The Japan Society of Hepatology ; ROC, receiver operating characteristic

また、男性における診断精度については Ohara らの基準で 64.7%（表 8A）、JSH 基準で 69.1%であった（表 8B）。女性における診断精度はいずれも 54.4%にとどまり、識別能は限定的であることが示された（表 8A, B）。

表 8. ROC 解析によるサルコペニア検出における尿中タイチンの診断能（男女別）

A：Ohara らの基準

U-titin/Ucr (pmol/mgCr)	非サルコペニア	サルコペニア	正診率
男性, n=68	n=49	n=19	
≥3.676	21	16	64.7%
<3.676	28	3	
女性, n=57	n=30	n=27	
≥4.977	12	13	54.4%
<4.977	18	14	

B：JSH の基準

U-titin/Ucr (pmol/mgCr)	非サルコペニア	サルコペニア	正診率
男性, n=68	n=42	n=26	
≥3.676	16	21	69.1%
<3.676	26	5	
女性, n=57	n=22	n=35	
≥4.977	8	17	54.4%
<4.977	14	18	

略語：ROC, receiver operating characteristic ; U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

考 察

本研究では、切除不能消化器悪性腫瘍患者におけるサルコペニア診断マーカーとしての尿中タイチンの有用性を検討した。申請者の知る限り、がん患者を対象に尿中タイチンを評価したコホート研究としては本研究がこれまでで最大規模であり、切除不能消化器悪性腫瘍を対象とした初の報告である。

解析の結果、尿中タイチンは、全体集団において JSH の基準ではサルコペニア患者で高値を示したが、Ohara らの基準では高値を示す傾向は認めるものの統計学的な有意差には至らなかった。そこで、サルコペニアに性差が存在することが既に報告されている点に着目し、男女別に解析を行った。その結果、男性患者では両基準ともにサルコペニア群で尿中タイチンが有意に高値を示した。また、特に筋肉量 (PMI) よりも筋力 (握力) との関連が一貫して強く認められた。さらに男性患者では多変量ロジスティック回帰解析において年齢、PS、栄養状態といった交絡因子を調整した後も、尿中タイチンは独立してサルコペニアの診断に関連する因子であることが明らかとなった。一方、女性患者では尿中タイチンとサルコペニアとの間に有意な関連は認められなかった。

2 型糖尿病患者を対象とした Takiguchi らの先行研究において、尿中タイチンが男性では握力と負の相関を示す一方、女性では相関を認めなかったことが報告されている (Takiguchi et al, 2025)。本研究は切除不能な消化器悪性腫瘍患者を対象としており、対象集団は異なるものの、得られた結果は Takiguchi らの知見と一致していた。このことは、尿中タイチンによるサルコペニア診断能には、性差が存在する可能性を強く支持するものである。

これまでに、サルコペニア自体の進行や臨床的意義においては、性差が存在することが報告されてきた。男性では加齢やホルモン変化に伴い筋タンパク分解が進行しやすく、筋疲労からの回復も女性に比べて遅いこと (Fulco et al, 1999 ; Yoo et al, 2019)、女性は男性に比べ脂肪を蓄積しやすく、エネルギー源として骨格筋よりも脂肪を優先的に利用する傾向があること (Riggio et al, 2003)、骨格筋量の絶対的減少は男性でより顕著であること (Gallagher et al, 2000) が報告されている。また Liu らは、筋肉量と長期生存との関連は男性では有意であったが、女性では有意ではないことを示しており、骨格筋量の低下が男性においてより臨床的意義を持つ可能性を指摘している (Liu et al, 2022)。これらの性差は、内分泌的あるいは代謝的要因によるものと考えられており、特にテストステロンやエストロゲンといった性ホルモンが重要な役割を担っているとされている (Riggio et al, 2003 ; Zamboni et al, 2003)。

尿中タイチンのサルコペニア診断能に性差が生じる理由は明らかではないが、これ

らの内分泌的および代謝的な要因による男女間のサルコペニアの病態の差異が、尿中タイチンの動態にも影響を与えていることが推測される。

本研究において、尿中タイチンとサルコペニア関連指標との相関係数は中等度 ($r \approx 0.2-0.4$) であった。この結果は切除可能消化器悪性腫瘍患者を対象とした Miyoshi らの報告 (Miyoshi et al, 2020) と一致していた。ROC 解析では男性患者における AUC は 0.7 未満であった。男性患者における AUC は女性よりも高い傾向を示し、その値は Takiguchi らの報告と同程度であった。また、尿中タイチンの至適カットオフ値は本研究で 3.676 pmol/mgCr と算出され、この値は Takiguchi らが報告した 3.87 pmol/mgCr と近似していた。

これらの知見は、尿中タイチンが再現性の高い指標であり、異なる対象集団でも一定の基準値が得られる可能性を示唆している。また、尿中タイチンのサルコペニア診断能は中等度ではあるが、その評価は簡便な採尿のみで可能であること、非侵襲的かつ客観的な評価指標であることを考慮すると、その臨床的価値は依然として高いと考えられる。本研究では尿中タイチンは握力をより反映することが示唆され、特に疼痛や運動制限といった原疾患由来の症状により握力測定が難しいことが多いがん患者において有用と考えられる。

尿中タイチンは、サルコペニアの早期段階における拾い上げに寄与し得る指標であり、化学療法開始前や治療中の定期的評価に組み込むことで、サルコペニアリスクを有する患者の同定が可能となると考えられる。さらに、既存の筋力評価や画像評価を補完する新たな指標として、尿中タイチンを組み込んだサルコペニア診断基準の構築に資する可能性がある。

また、サルコペニアは、治療毒性の増大に加え、生命予後不良とも密接に関連することが知られている。これらの背景から尿中タイチンは、がん患者における治療関連有害事象発現の予測因子のみならず、予後因子としても機能する可能性がある。これにより、抗がん薬投与量の事前調整や治療間隔の最適化、支持療法の強化といった副作用対策につなげることが期待される。さらに、尿中タイチンは、栄養療法やリハビリテーションといった多職種による早期介入の導入判断を支援する指標としても応用される可能性がある。

なお、筋肉量の評価方法としては、SMI がサルコペニアの定義や予後予測因子として広く用いられている (Nishigori et al, 2018 ; Wang et al, 2020) が、本研究では SMI ではなく PMI を用いた。日本人を対象とした検討において、PMI と SMI は良好に相関することが示されており (Ohara et al, 2020)、PMI は SMI の代替指標として一定の妥

当性を有すると考えられる。さらに、消化器悪性腫瘍患者における生命予後や治療耐容性と密接に関連することが報告されている (Hashimoto et al, 2020 ; Imai et al, 2025)。また、PMI は日常診療で施行される腹部 CT を用いて容易に測定可能であり、SMI と異なり追加の画像再構成や専用ソフトウェアを必要としないため、臨床応用において高い実用性を有する。PMI は全身骨格筋量を完全に反映するものではないが、既報で示されている臨床的有用性や実臨床での汎用性を考慮すると、本研究対象集団において PMI を用いた筋肉量評価は合理的であったと考えられる。ただし、筋肉量評価指標の違いが結果の解釈に影響を及ぼす可能性については完全には否定できず、今後は SMI を用いた評価を含むさらなる検証が必要である。

本研究にはいくつかの限界が存在する。第一に、単施設での後方視的研究であり、特に女性患者におけるサンプルサイズが限られていた点が挙げられる。第二に、尿中タイチンの経時的変化を評価しておらず、疾患進行や治療反応との関連を十分に明らかにすることができなかった。第三に、男性群において群間で背景因子に不均衡が存在した。しかしながら多変量解析を行うことでその影響は一定程度補正できたと考えている。

本章では、切除不能消化器悪性腫瘍患者を対象に、尿中タイチンのサルコペニア診断における有用性を検討した。その結果、尿中タイチンは男性患者においてサルコペニア群で有意に高値を示し、多変量解析でも独立した関連因子であることが示された。これらの知見により、尿中タイチンが特に男性におけるサルコペニアの有用な診断マーカーとなり得ることが示唆された。今後は、対象集団を拡大するとともに、背景因子を十分に調整した前向き研究により、その再現性と臨床応用の妥当性を検証することが望まれる。

《第二章》

切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア評価における

血清タイチンの有用性に関する検討

緒 言

第一章では、非侵襲かつ簡便な尿中バイオマーカーとしての尿中タイチンに着目し、尿中タイチンが特に男性の切除不能消化器悪性腫瘍患者のサルコペニア診断マーカーとなる可能性を示した。

一方、血清タイチンは、心筋梗塞で有意に上昇すること（Vassiliadis et al, 2012）が示された後、近年では筋肉量低下やサルコペニアに伴い上昇することが報告されている。Sun らは健康な若年男性 20 名に 8 週間の臥床安静を実施し、血清タイチンが臥床安静開始 47 日目には 16.4%増加したと報告している（Sun et al, 2014）。また、Mancuso らは、サルコペニア患者 70 名と健常対照群 90 名を対象とした研究で、血清タイチンはサルコペニア患者で健常対照群と比較して有意に高く、リハビリテーション後に有意に低下したと報告している（Mancuso et al, 2025）。

がん患者における血清タイチンについては、根治手術後に補助化学放射線療法を受けた頭頸部がん患者 56 名と健常対照群 70 名を対象とした研究において、栄養失調レベルが高いほど血清タイチンは低値であったと報告されている（Andruszko et al, 2024）。また、進行卵巣がん患者 32 名と健康な女性対照群 6 名を対象とした研究では、卵巣がん患者の血清タイチンは健康対照群と比較して一貫して低く、ステージ I からステージ IV にかけて徐々に低下が認められたとされている（Sharma et al, 2025）。このように血清タイチンに関する既報では、筋肉量低下に伴い上昇するという報告がある一方で、栄養失調やがんの進行とともに低下するという報告も存在しており、一定の見解が得られていないのが現状である。

これまでに、がん患者における骨格筋量、筋力、栄養・炎症指標と血清タイチンとの関連を体系的に検討した報告は乏しく、特に切除不能消化器悪性腫瘍患者を対象とした報告はこれまでに存在しない。また、尿中タイチンと血清タイチンを同時に測定し、その関連性を評価した研究も現時点では報告されていない。

さらに、第一章で示唆された尿中タイチンのサルコペニア診断能における性差は、血清学的指標にも波及する可能性がある。

本章では、血清タイチンとサルコペニア関連指標との関連を明らかにし、切除不

能消化器悪性腫瘍患者におけるサルコペニアの客観的な血清バイオマーカーとして有用かどうかを評価する。さらに、第一章の知見と整合するかを検証するため、男女別の検討も実施する。

方 法

1. 研究の種類・デザイン

本研究は、研究対象症例から取得された既存の試料や診療録情報を用いた単施設後方視的観察研究である。

2. 対象となる患者

2024 年 1 月 1 日～2025 年 4 月 30 日の間に北海道大学病院消化器内科に通院又は入院した消化器悪性腫瘍の患者のうち、以下の選択基準（1）を満たし、かつ除外基準（2）のいずれにも該当しない場合を適格とした。

(1) 選択基準

- ① 診断時において年齢が 18 歳以上の患者
- ② 消化器悪性腫瘍の患者
- ③ 血液検査・尿検査の残余検体が利用可能である患者
- ④ 日常臨床の中で実施された CT 画像、または BIA 検査結果が利用可能である患者
- ⑤ 包括同意が得られており研究の参加について拒否しなかった患者

(2) 除外基準

- ① 握力データが欠損している患者
- ② 治癒切除可能と診断された患者

3. 観察及び調査項目とその実施方法

対象症例の以下の項目について、診療録から情報を入手し利用する。

- (1) 対象症例基本情報：年齢、性別、身長、体重、診断名、原発臓器、臨床病期、ECOG PS、既往歴、併存症、内服薬、薬物療法の内容
- (2) 化学療法の有効性に関する情報：全生存期間（化学療法が実施されている患者のみ）
- (3) 血液検査：血液学的検査（ヘモグロビン、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数）、血液生化学的検査（総蛋白、アルブミン、総コレステロール、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、LDH、ChE、CK、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl、Ca、シスタチンC、CRP、空腹時血糖または随時血糖、HbA

1c、TSH、FT4)

(4) 尿検査：クレアチニン、総蛋白、アルブミン、尿糖

(5) GNRI

(6) 握力

(7) BIA法による体成分分析結果

日常診療でInBody770® (InBody Japan Inc., Tokyo, Japan) を用いて測定された体組成測定結果を用いた。

(8) 胸腹部CT画像

第一章と同様に、日常診療で撮像されたCT画像を用いて、PMIを算出した。

4. サルコペニアの判定方法

第一章と同様に、筋力低下とサルコペニアの診断についてはJSHが提唱する「肝疾患におけるサルコペニア判定基準第2版」に基づき、筋力低下と筋肉量低下の両者を有する場合と定義した (Nishikawa et al, 2021)。筋力低下は、握力が男性で 28 kg未満、女性で 18 kg未満と定義した。筋肉量低下については、PMI値が男性で 3.74 cm²/m²未満、女性で 2.29 cm²/m²未満 (Ohara et al, 2020) もしくは、男性で 6.36 cm²/m²未満、女性で 3.92 cm²/m²未満 (Hamaguchi et al, 2016) の2種類の基準を使用した。

5. 測定項目・測定方法

(1) 利用する試料

北海道大学病院消化器内科において血液検査の残余検体を-80℃で凍結保存し、測定に利用した。

(2) 血清タイチン

ELISA kit (#27902 Human Titin N-Fragment (Serum) ELISA Kit; Immuno-Biological Laboratories, Fujioka, Japan) を用いて、通常のプロトコールに従い血清中のタイチンの濃度を測定した。プレートリーダーには Spectra MAX™ iD3 (Molecular Devices, San Jose, USA) を使用し、450nm の吸光度を測定し補正用の波長を 600nm と設定した。

6. 統計学的手法

統計分析は、EZR version 1.68 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を使用した。カテゴリー変数は Fisher の直接確率検定で解析を行い、連続変数は Student の t 検定または Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。2

つの変数間の相関は、Spearman の順位相関係数を用いて評価した。すべての解析において、p 値は 0.05 未満を統計学的に有意とした。

7. 倫理的遵守事項

本研究は「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」に基づく倫理的原則及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号、令和 5 年 3 月 27 日一部改正）」を遵守して実施した。また、あらかじめ臨床研究実施計画書と情報公開文書を北海道大学病院長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会の承認及び病院の許可を得て行われた（自主臨床研究番号：自 024-0178）。研究参加に対する同意に関しては、包括同意を取得しており、オプトアウトで研究の参加を拒否しなかった患者を対象とした。

結 果

1. 対象症例

2024年1月1日から2025年4月30日の間に北海道大学病院に通院または入院した消化器悪性腫瘍患者のうち保存血清検体が利用可能であった146例を対象とした。そのうち、握力のデータが欠損している3例、治癒切除可能と診断された18例を除外した。さらに、ELISA測定において血清タイチンが0未満となった4例は、生理的に不適切な値であり測定誤差の可能性が高いと判断し、解析対象から除外した。計121例が解析対象となった（図10）。

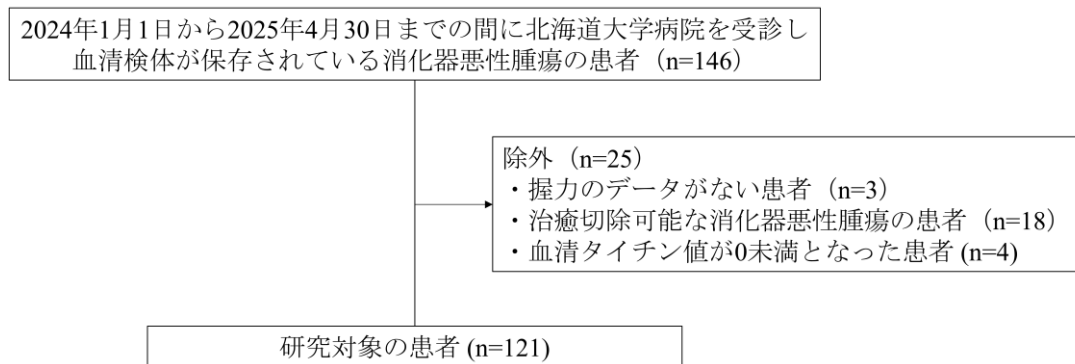


図10. 対象症例

2. 血清タイチンと年齢、筋指標、血液生化学的指標、尿中タイチンとの相関

本研究において、血清タイチン（serum titin, S-titin）と年齢、筋指標、血液生化学的指標との相関を検討した。S-titin は U-titin/Ucr と有意な正の相関（ $r=0.389, p<0.001$ ）を認めた（図11G）。また、年齢（ $r=0.184, p=0.043$ ）およびCK（ $r=0.330, p<0.001$ ）とは弱い正の相関を、血清クレアチニン（ $r=0.464, p<0.001$ ）とは中等度の正の相関を認めた（図11A, E, F）。一方、Alb（ $r=-0.240, p=0.008$ ）とは弱い負の相関を示し（図11D）、これらはいずれも統計学的に有意であった。PMI とは弱い正の相関傾向（ $r=0.172, p=0.059$ ）が認められたが、握力とは有意な相関を認めなかった（ $r=0.099, p=0.280$ ）（図11B, C）。

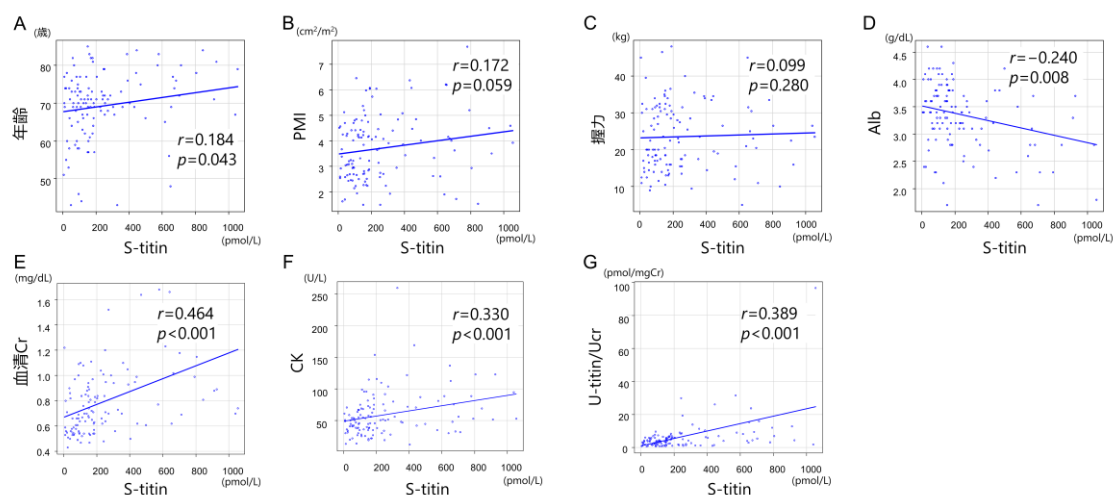


図 11. 血清タイチンと年齢、筋指標、血液化学検査項目との相関

S-titin と各臨床指標の相関を示す。(A) 年齢、(B) PMI、(C) 握力、(D) Alb、(E) 血清 Cr、(F) CK、(G) U-titin/Ucr。

略語：Alb, 血清アルブミン；CK, クレアチンキナーゼ；Cr, クレアチニン；PMI, psoas muscle mass index；S-titin, 血清タイチン；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

3. サルコペニアおよびその診断基準構成要素の有無による血清タイチンの比較

血清タイチンについて、サルコペニア群と非サルコペニア群に分類し、さらに各構成要素別に比較検討を行った。Ohara らの基準 (図 12A) および JSH 基準 (図 12B) のいずれにおいても、サルコペニア群と非サルコペニア群との間に血清タイチンの有意な差は認められなかった ($p=0.739$ 、 $p=0.097$)。さらに、握力低下群と握力正常群の比較においても、握力低下群で血清タイチンは高い傾向を示したものの、統計学的に有意差には至らなかった ($p=0.154$ 、図 12C)。また、PMI 低値の有無においても、Ohara らの基準 (図 12D) および JSH 基準 (図 12E) のいずれにおいても有意な差は示されなかった ($p=0.726$ 、 $p=0.535$)。

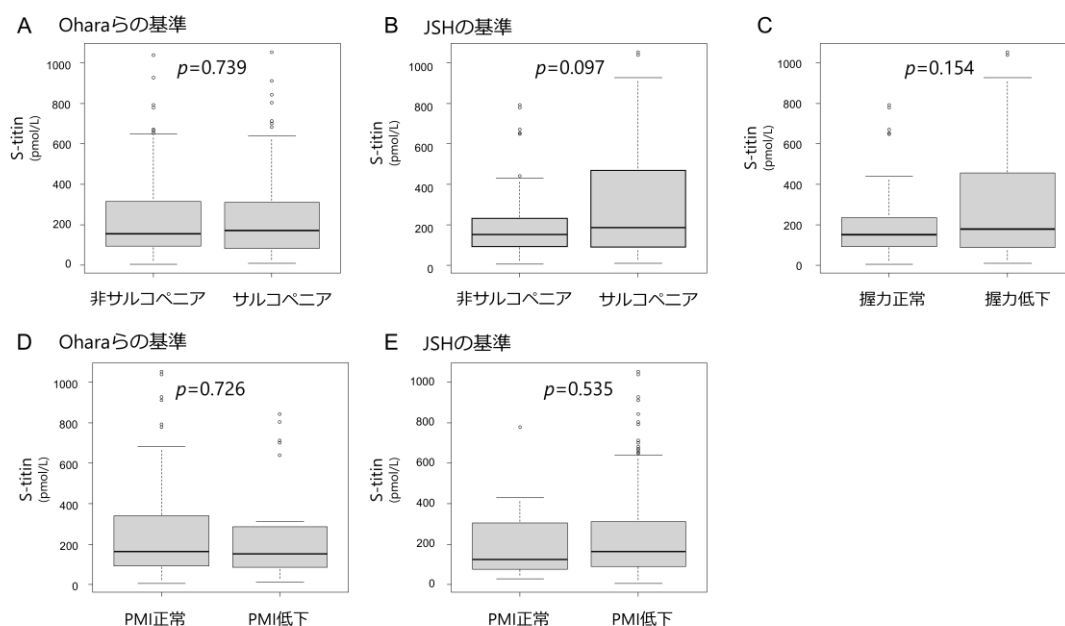


図 12. サルコペニアおよびその構成要素の有無における血清タイチンの比較

S-titin について Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。(A) サルコペニアの有無 (Ohara らの基準)、(B) サルコペニアの有無 (JSH の基準)、(C) 握力低下の有無、(D) PMI 低下の有無 (Ohara らの基準)、(E) PMI 低下の有無 (JSH の基準)。

略語：JSH, The Japan Society of Hepatology；PMI, psoas muscle mass index；S-titin, 血清タイチン

4. 血清タイチンと年齢、筋指標、血液生化学的指標、尿中タイチンとの相関 (男女別)

男性患者においても、S-titin は U-titin/Ucr ($r = 0.362, p = 0.003$) と有意な正の相関を示した (図 13G)。また、年齢 ($r = 0.245, p = 0.046$)、血清クレアチニン ($r = 0.351, p = 0.004$)、CK ($r = 0.243, p = 0.048$) と弱い正の相関を示した (図 13A, E, F)。一方、Alb ($r = -0.255, p = 0.037$) とは弱い負の相関を示した (図 13D)。PMI ($r = 0.098, p = 0.430$) および握力 ($r = -0.164, p = 0.184$) とは有意な相関を認めなかった (図 13B, C)。

女性患者においても、S-titin は U-titin/Ucr ($r = 0.541, p < 0.001$) と有意な正の相関を示した (図 13N)。また、血清クレアチニン ($r = 0.453, p = 0.001$) とは中等度の正の相関を、CK ($r = 0.308, p = 0.027$) とは弱い正の相関を示した (図 13L, M)。一方、年齢 ($r = 0.211, p = 0.125$)、PMI ($r = -0.046, p = 0.741$)、握力 ($r = -0.111, p = 0.424$)、および Alb ($r = -0.246, p = 0.072$) とは有意な相関を認めなかった (図 13H-K)。

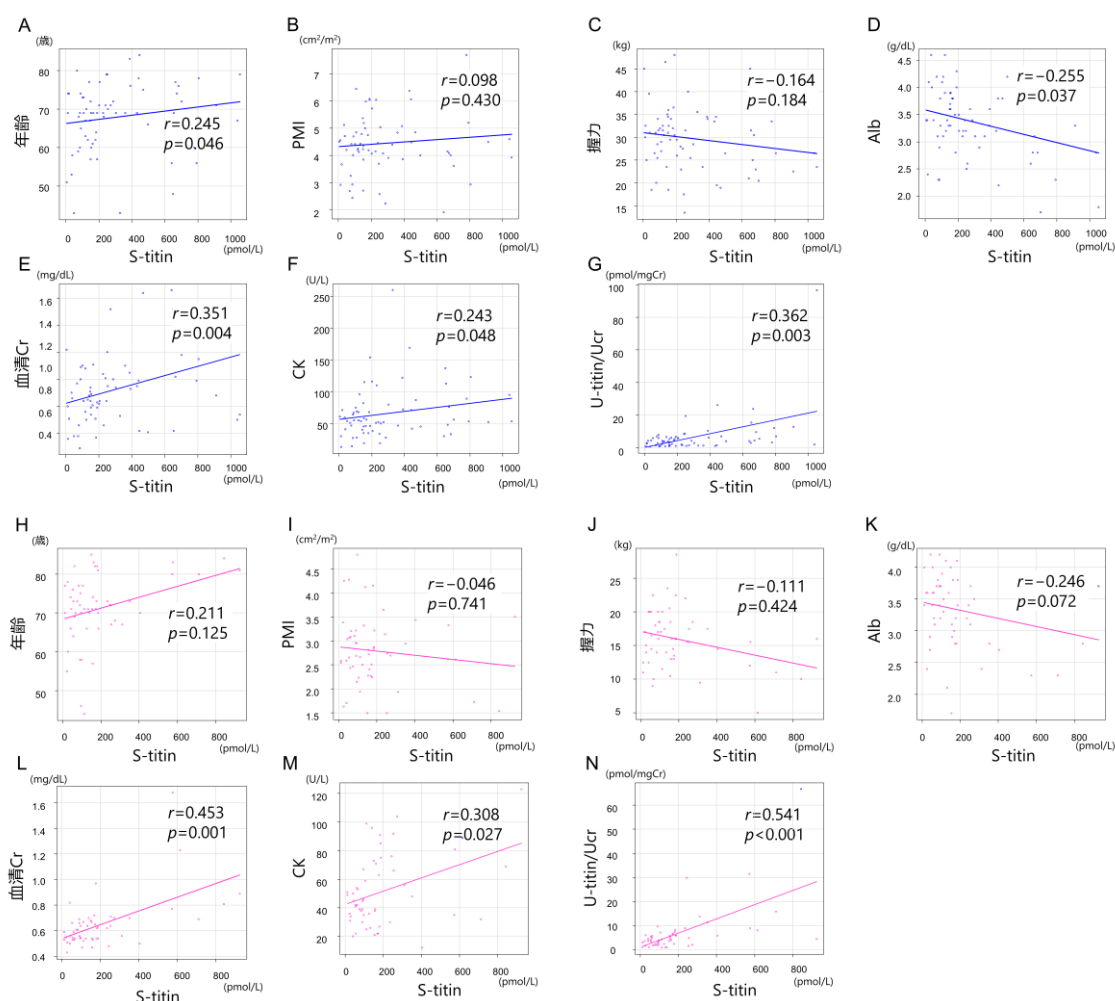


図 13. 血清タイチンと年齢、筋指標、血液化学検査項目との相関（男女別）

S-titin と各臨床指標との相関を示す。(A-G) 男性患者における相関関係：(A) 年齢、(B) PMI、(C) 握力、(D) Alb、(E) 血清 Cr、(F) CK、(G) U-titin/Ucr。(H-N) 女性患者における相関関係：(H) 年齢、(I) PMI、(J) 握力、(K) Alb、(L) 血清 Cr、(M) CK、(N) U-titin/Ucr。

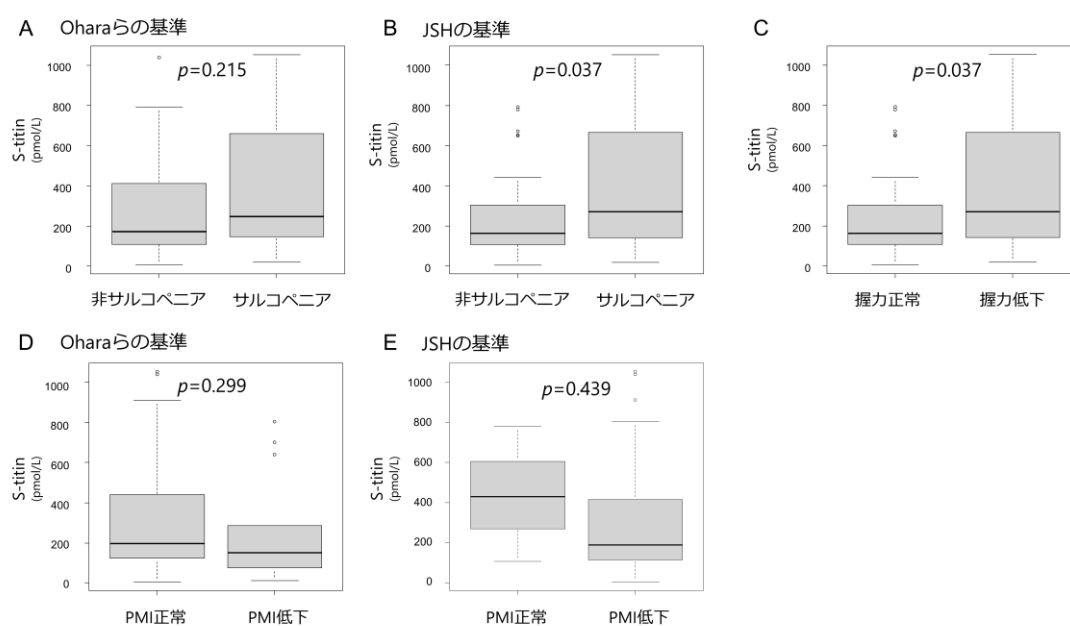
略語：Alb, 血清アルブミン；CK, クレアチンキナーゼ；Cr, クレアチニン；PMI, psoas muscle mass index；S-titin, 血清タイチン；U-titin/Ucr, 尿中タイチン/尿中クレアチニン比

5. サルコペニアおよびその診断基準構成要素の有無による血清タイチンの比較（男女別）

血清タイチンについて男女別にサルコペニアの有無および各構成要素との関連を検討した。男性患者においては、JSH の基準に基づくサルコペニア群で血清タイチンが

有意に高値を示し ($p=0.037$ 、図 14B)、さらに握力低下群においても有意な高値が認められた ($p=0.037$ 、図 14C)。一方、Ohara らの基準によるサルコペニア群 (図 14A) や、PMI 低値群 (Ohara らの基準 : 図 14D ; JSH の基準 : 図 14E) では有意差は認められなかった。

女性患者においては、サルコペニアの有無 (Ohara らの基準 : 図 14F ; JSH の基準 : 図 14G)、握力低下の有無 (図 14H)、および PMI 低値の有無 (Ohara らの基準 : 図 14I ; JSH の基準 : 図 14J) のいずれにおいても、血清タイチンに有意な差は認められなかった。



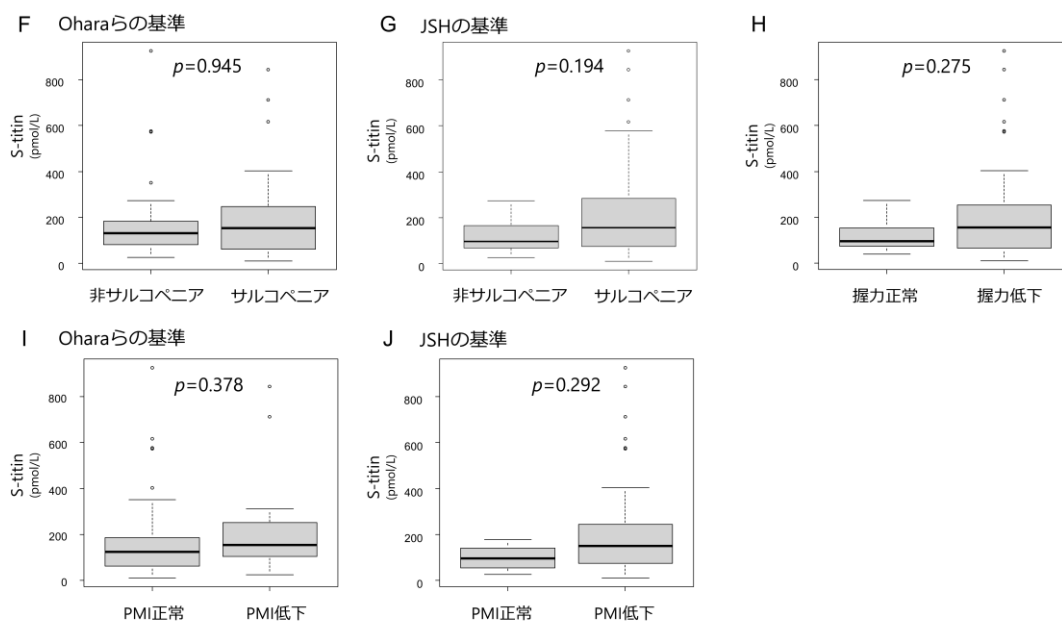


図 14. サルコペニアおよびその構成要素の有無における血清タイチンの比較（男女別）

S-titin について Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。(A-E) 男性患者：(A) サルコペニアの有無（Ohara らの基準）、(B) サルコペニアの有無（JSH の基準）、(C) 握力低下の有無、(D) PMI 低下の有無（Ohara らの基準）、(E) PMI 低下の有無（JSH の基準）。(F-J) 女性患者：(F) サルコペニアの有無（Ohara らの基準）、(G) サルコペニアの有無（JSH の基準）、(H) 握力低下の有無、(I) PMI 低下の有無（Ohara らの基準）、(J) PMI 低下の有無（JSH の基準）。

略語：JSH, The Japan Society of Hepatology；PMI, psoas muscle mass index；S-titin, 血清タイチン

考 察

本章では、切除不能消化器悪性腫瘍患者における血清タイチンのサルコペニアとの関連性を検討した。

血清タイチンは尿中タイチンと有意に正の相関があることが示された。血清タイチンと尿中タイチンを同時に測定し、その関連を検討したのは、本研究が初めてである。

血清タイチンは全体集団においてサルコペニア患者で高値を示す傾向が認められたが、統計学的な有意差には至らなかった。

男女別の解析では、男性では血清タイチンが JSH 基準におけるサルコペニア群および握力低下群で有意に高値であった。一方、PMI 低値の有無では有意差を認めず、尿中タイチンと同様に筋肉量よりも筋力の低下をより反映する可能性が示唆された。

また、女性では有意差は認められなかった。この傾向は第一章の尿中タイチンの結果とも一致しており、ホルモン環境や体組成の性差がタイチン動態に影響している可能性が考えられる。

しかしながら、血清タイチンによるサルコペニア診断の有用性は、尿中タイチンほど明確ではなかった。

尿中タイチンは尿濃度の影響を補正するため、尿中クレアチニン比として表現されることが知られている (Awano et al, 2018)。一方で、血清タイチンについては補正の必要性が明らかにされていない。Nambu らは、デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者 89 例、ベッカー型筋ジストロフィー患者 16 例、および健常対照群 5 例を対象とした研究において、血清タイチン/血清クレアチニン比 (S-titin/Scr) による評価を行っている (Nambu et al, 2025)。筋肉量が著しく減少している 20 歳以上の進行期デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者では、同年齢のベッカー型筋ジストロフィー患者と比較して血清タイチンが有意に低値であったが、S-titin/Scr は有意に高値であったと報告している。デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは加齢に伴い筋肉量低下が進行するため、血清タイチンが低値を示した場合、それが筋量減少を反映しているのか、あるいは筋肉の分解の低下を反映しているのかの判別が困難となる可能性があり、S-titin/Scr は骨格筋量 1 単位あたりのタイチン分解量を表す指標になり得るとされている。血清タイチンも適切な補正が必要である可能性が考えられる。

このような解釈は、血清タイチンに関する既報において示されてきた、筋肉量低下

に伴う血清タイチンの上昇と、栄養失調やがんの進行に伴う低下という相反する結果を説明し得る可能性がある。すなわち、骨格筋量が比較的保たれている段階では筋分解の亢進により血清タイチンが上昇する一方、進行がんや高度の栄養不良により骨格筋量が著しく減少した状態では、筋分解が持続していたとしても分解される基質そのものが減少するため、血清タイチンは低値を示す可能性が考えられる。

また、尿中タイチンは血清クレアチニンと有意な相関は認められなかったが、血清タイチンは血清クレアチニンと有意な正の相関を示した。タイチンは、マトリックスメタロプロテアーゼやカルパイン3などの分解を受けて断片化するとされている

(Matsuo et al, 2019)。特にN末端に関しては、血中および尿中での存在が確認されており、糸球体で濾過され尿中に排泄されるという経路が想定されている。しかし、血清タイチン断片の代謝・除去に関して、断片の再吸収・再利用などを含む詳細経路は未解明である。このことから尿中タイチンと血清タイチンの結果の乖離における腎機能の影響は否定できず、今後の検討課題と考えられる。

本章の研究にはいくつかの制限が存在する。第一に、本研究は単一施設における後方視的研究であり、対象症例数が限られていた。第二に、血清タイチンの経時的変化を評価することはできなかった。第三に、がんの種類や進行度、薬物療法の状況といった背景因子が統一されておらず、サルコペニアの状態に差異が存在し、それが血清タイチンの評価に影響を及ぼした可能性がある。

以上より、本章では、切除不能消化器悪性腫瘍患者における血清タイチンとサルコペニアとの関連を検討した。血清タイチンは尿中タイチンと有意に相関することが明らかとなった。また、特に男性患者において、血清タイチンはサルコペニアおよび筋力低下と有意に関連しており、尿中タイチンと同様に筋肉量よりも筋力をより強く反映する可能性が示唆された。さらに、性差の影響が認められた点も、第一章の結果と一致していた。一方で、サルコペニア診断能は尿中タイチンほど明確ではなかった。これらの結果は、血清タイチンがサルコペニアの補助的指標として有用である一方で、その臨床応用には血清クレアチニンや腎機能の影響を考慮する必要があることを示唆している。今後は、補正の必要性およびその方法を含め、より多くの症例を対象に背景因子を統一した前向き研究によって、血清タイチンの臨床的有用性をさらに検証することが望まれる。

結 論

第一章の検討では、切除不能消化器悪性腫瘍患者における尿中タイチンの有用性を解析した。全体ではサルコペニア群で高値を示す傾向が認められ、低筋力群で有意に高値を示した。特に男性患者においてはサルコペニア群および低筋力群で有意に高値であり、多変量解析においてもサルコペニア診断に独立して関連することが明らかとなった。尿中タイチンは切除不能消化器悪性腫瘍患者において、特に男性におけるサルコペニア診断の有用なバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

第二章の検討では、血清タイチンについて解析した。血清タイチンは尿中タイチンと有意な相関を示した。男性患者では血清タイチンはサルコペニア群および低筋力群で有意に高値を示したが、女性では有意差を認めなかった。

本研究において、以下の知見が得られた。

- ・尿中タイチンは男性におけるサルコペニアの独立した診断因子であることを示した。
- ・尿中タイチンと血清タイチンは有意に相関することを示した。
- ・尿中タイチンと血清タイチンは筋肉量（PMI）よりも筋力（握力）と強い関連が認められた。
- ・サルコペニア診断における性差の影響が一貫して認められた。

本研究では、尿中タイチンが切除不能な消化器悪性腫瘍の患者において、特に男性患者のサルコペニアの簡便かつ非侵襲的なスクリーニング指標として有用である可能性を示した。特に、握力測定や身体機能評価の実施が困難な症例においても評価可能である点は、がん診療の実臨床において大きな利点である。尿中タイチンは、サルコペニアの早期段階におけるリスク患者の同定に寄与し得る指標であり、化学療法開始前や治療中の評価に組み込むことで、サルコペニアリスクを有する患者の把握に有用である可能性がある。また、既存の筋力評価や画像評価を補完する指標として、サルコペニア評価体系の構築に資することが期待される。さらに、サルコペニアが治療毒性や予後と関連することを踏まえると、尿中タイチンは治療関連有害事象や予後を反映する指標となる可能性も考えられる。尿中タイチン高値例において、実際に副作用が増加するのか、あるいは生命予後や生活の質にどのような影響を及ぼすのかについては未だ明らかでなく、今後の検証が必要である。

一方で、血清タイチンによるサルコペニア診断の有用性は尿中タイチンほど明確ではなかったが、両者の間には有意な相関が認められた。血清タイチンも腎機能などの

影響を受ける可能性があるため、適切な補正を行うことで診断能の向上が期待される。

また、本研究はサルコペニア診断において性差を考慮する必要性を示し、今後の診断方法構築に重要な視点を供与した。

本研究は単施設・後方視的研究であり、症例数に制約があること、背景因子の不均一性、縦断的評価の欠如といった限界を有する。今後は、より多くの症例を対象とした前向き縦断研究により、性差・腎機能影響を考慮した標準化、および介入研究による予後改善効果の検証が必要である。

謝 辞

本研究にご協力頂いた全ての患者様、ならびにそのご家族に心より感謝申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、有益な御指導・御助言を賜りました北海道大学大学院医学研究院 内科学講座消化器内科学教室 坂本直哉教授に深く感謝申し上げます。

さらに、臨床的に意義深い研究テーマを与えていただき、計画から研究方法、論文作成まで、様々な面において御指導・御助言を賜りました北海道大学病院 腫瘍センター 原田一顕先生、小松嘉人先生、消化器内科 大原正嗣先生、結城敏志先生にも厚く御礼申し上げます。

また、日々の診療の中、様々な面でご援助いただきました北海道大学病院消化器内科 化学療法グループの諸先生方に、心より深く感謝申し上げます。

利益相反

この研究発表の内容に関する利益相反事項はありません。

引用文献

Andruszko A, Szydlowski J, Grabarek BO, Mazur K, Sirek T, Ossowski P, Kozikowski M, Kaminiow K, Zybek-Kocik A and Banaszewski J (2024) Impact of Nutritional Status of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma on the Expression Profile of Ghrelin, Irisin, and Titin. *Cancers (Basel)* 16.

Awano H, Matsumoto M, Nagai M, Shirakawa T, Maruyama N, Iijima K, Nabeshima YI and Matsuo M (2018) Diagnostic and clinical significance of the titin fragment in urine of Duchenne muscular dystrophy patients. *Clin Chim Acta* 476, 111-116.

Best TD, Roeland EJ, Horick NK, Van Seventer EE, El-Jawahri A, Troschel AS, Johnson PC, Kanter KN, Fish MG, Marquardt JP et al (2021) Muscle Loss Is Associated with Overall Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Independent of Tumor Mutational Status and Weight Loss. *Oncologist* 26, e963-e970.

Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, Coulombel I, Vincent JP, Nicolis I, Benazeth S, Cynober L and Aussel C (2005) Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 82, 777-783.

Chen L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Chou M-Y, Iijima K, Jang HC, Kang L, Kim M, Kim S et al (2020) Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association* 21, 300-307.e302.

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, Landi F, Rolland Y, Sayer AA et al (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 48, 16-31.

Fulco CS, Rock PB, Muza SR, Lammi E, Cymerman A, Butterfield G, Moore LG, Braun B and Lewis SF (1999) Slower fatigue and faster recovery of the adductor pollicis muscle in women matched for strength with men. *Acta Physiol Scand* 167, 233-239.

Gallagher D, Ruts E, Visser M, Heshka S, Baumgartner RN, Wang J, Pierson RN, Pi-Sunyer FX and Heymsfield SB (2000) Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279, E366-375.

Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, Kobayashi A, Hammad A, Tamai Y, Inagaki N and Uemoto S (2016) Proposal for new diagnostic criteria for low skeletal muscle mass based on computed tomography imaging in Asian adults. *Nutrition* 32, 1200-1205.

Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, Ohnishi S, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Shimizu M and Moriwaki H (2015) Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition* 31, 193-199.

Hashimoto T, Kurokawa Y, Takahashi T, Saito T, Yamashita K, Tanaka K, Makino T, Yamasaki M, Motoori M, Kimura Y et al (2020) What is the most useful body composition parameter for predicting toxicities of preoperative chemotherapy for gastric cancer? *Surg Today* 50, 509-515.

Imai K, Takai K, Aiba M, Unome S, Miwa T, Hanai T, Sakai H, Shirakami Y, Suetsugu A and Shimizu M (2025) Psoas Muscle Index as an Independent Predictor of Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Receiving Systemic Targeted Therapy. *Cancers (Basel)* 17.

Kitamura A, Seino S, Abe T, Nofuji Y, Yokoyama Y, Amano H, Nishi M, Taniguchi Y, Narita M, Fujiwara Y, Shinkai S (2021) Sarcopenia: prevalence, associated factors, and the risk of mortality and disability in Japanese older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 12, 30-38.

Kurk S, Peeters P, Stellato R, Dorresteijn B, de Jong P, Jourdan M, Creemers GJ, Erdkamp F, de Jongh F, Kint P et al (2019) Skeletal muscle mass loss and dose-limiting toxicities in metastatic colorectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 10, 803-813.

Liu T, Yi X, Ge J, Zhang J, Tan F, Song K, Liu H and Tang M (2022) Preoperative computed tomography-determined sarcopenia is a reliable prognostic factor in patients with gastric cancer after radical gastrectomy: A sex-specific analysis. *Front Nutr* 9, 884586.

Mancuso R, Citterio LA, Agostini S, Miglioli R, Nuzzi R, Antolini L, Trecate F and Clerici M (2025) Circulatory titin and miR-451a are possible sarcopenia biomarkers in elderly people. *Frontiers in Aging* 6.

Maruyama K, Natori R and Nonomura Y (1976) New elastic protein from muscle. *Nature* 262, 58-60.

Matsuo M, Awano H, Maruyama N and Nishio H (2019) Titin fragment in urine: A noninvasive biomarker of muscle degradation. *Adv Clin Chem* 90, 1-23.

Miyoshi K, Shimoda M, Udo R, Oshiro Y and Suzuki S (2020) Urinary titin N-terminal fragment concentration is an indicator of preoperative sarcopenia and nutritional status in patients with gastrointestinal tract and hepatobiliary pancreatic malignancies. *Nutrition* 79-80, 110957.

Nakanishi N, Tsutsumi R, Hara K, Matsuo M, Sakaue H and Oto J (2021) Urinary Titin N-Fragment as a Biomarker of Muscle Atrophy, Intensive Care Unit-Acquired Weakness, and Possible Application for Post-Intensive Care Syndrome. *J Clin Med* 10.

Nakano H, Matsubara T, Yamakawa K and Nakamura K (2020) Urine TITIN N-fragment as a novel biomarker for critical illness myopathy: a pilot study. *Crit Care* 24, 177.

Nambu Y, Osawa K, Shirakawa T, Sunami A, Sonehara S, Bo R, Nozu K, Matsuo M and Awano H (2025) Serum titin/creatinine ratio as a biomarker for discriminating disease severity in Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Front Neurol* 16, 1591748.

Nishigori T, Tsunoda S, Obama K, Hisamori S, Hashimoto K, Itatani Y, Okada K and Sakai Y (2018) Optimal Cutoff Values of Skeletal Muscle Index to Define Sarcopenia for Prediction of Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 25, 3596-3603.

Nishikawa H, Shiraki M, Hiramatsu A, Hara N, Moriya K, Hino K and Koike K (2021) Reduced handgrip strength predicts poorer survival in chronic liver diseases: A large multicenter study in Japan. *Hepatol Res* 51, 957-967.

Ohara M, Ogawa K, Suda G, Kimura M, Maehara O, Shimazaki T, Suzuki K, Nakamura A, Umemura M, Izumi T et al (2018) L-Carnitine Suppresses Loss of Skeletal Muscle Mass in Patients With Liver Cirrhosis. *Hepatol Commun* 2, 906-918.

Ohara M, Suda G, Kimura M, Maehara O, Shimazaki T, Shigesawa T, Suzuki K, Nakamura A, Kawagishi N, Nakai M et al (2020) Analysis of the optimal psoas muscle mass index cut-off values, as measured by computed tomography, for the diagnosis of loss of skeletal muscle mass in Japanese people. *Hepatol Res* 50, 715-725.

Pirlich M, Schutz T, Spachos T, Ertl S, Weiss ML, Lochs H and Plauth M (2000) Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 32, 1208-1215.

Riggio O, Angeloni S, Ciuffa L, Nicolini G, Attili AF, Albanese C and Merli M (2003) Malnutrition is not related to alterations in energy balance in patients with stable liver cirrhosis. *Clin Nutr* 22, 553-559.

Sharma H, Aujla J, Nawaz A, Khasawneh T, Alvero A, Morris RT, Basha A, Tutunji L, Parris TZ, Helou K, Saed GM (2025) Attenuated titin protein expression is associated with advanced stages of ovarian cancer. *Mol Ther Oncol* 33, 200932.

Sun S, Henriksen K, Karsdal MA, Armbrrecht G, Belavy DL, Felsenberg D, Rittweger J, Wang Y, Zheng Q and Nedergaard AF (2014) Measurement of a MMP-2 degraded Titin fragment in serum reflects changes in muscle turnover induced by atrophy. *Exp Gerontol* 58, 83-89.

Takiguchi Y, Tsutsumi R, Shimabukuro M, Tanabe H, Kawakami A, Hyodo M, Shiroma K, Saito H, Matsuo M and Sakaue H (2025) Urinary titin as a biomarker of sarcopenia in diabetes: a propensity score matching analysis. *J Endocrinol Invest* 48, 1041-1056.

Thormann M, Hinnerichs M, Barajas Ordonez F, Saalfeld S, Perrakis A, Croner R, Omari J, Pech M, Zamsheva M, Meyer HJ et al (2023) Sarcopenia is an Independent Prognostic Factor in Patients With Pancreatic Cancer - a Meta-analysis. *Acad Radiol* 30, 1552-1561.

Vassiliadis E, Rasmussen LM, Byrjalsen I, Larsen DV, Chaturvedi R, Hosbond S, Saabye L, Diederichsen AC, Genovese F, Duffin KL et al (2012) Clinical evaluation of a matrix metalloproteinase-12 cleaved fragment of titin as a cardiovascular serological biomarker. *J Transl Med* 10, 140.

Wang K, McClure J and Tu A (1979) Titin: major myofibrillar components of striated muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76, 3698-3702.

Wang S, Xie H, Gong Y, Kuang J, Yan L, Ruan G, Gao F and Gan J (2020) The value of L3 skeletal muscle index in evaluating preoperative nutritional risk and long-term prognosis in colorectal cancer patients. *Sci Rep* 10, 8153.

Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T and Arai H (2013) Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc* 14, 911-915.

Yoo JJ, Kim SG, Kim YS, Lee B, Lee MH, Jeong SW, Jang JY, Lee SH, Kim HS, Kim YD, Cheon GJ (2019) Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J Hepatol* 70,

847-854.

Yoshihisa A, Kimishima Y, Kiko T, Sato Y, Watanabe S, Kanno Y, Abe S, Miyata M, Sato T, Suzuki S et al (2018) Usefulness of Urinary N-Terminal Fragment of Titin to Predict Mortality in Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 121, 1260-1265.

Zamboni M, Zoico E, Scartezzini T, Mazzali G, Tosoni P, Zivelonghi A, Gallagher D, De Pergola G, Di Francesco V and Bosello O (2003) Body composition changes in stable-weight elderly subjects: the effect of sex. *Aging Clin Exp Res* 15, 321-327.