

高齢者の血栓性疾患、血液疾患におけるサルコペニアの実態に関する研究（30-11）

主任研究者 勝見 章 国立長寿医療研究センター血液内科部 部長

研究要旨

高齢者において静脈血栓塞栓症（VTE）の予防・治療は医療福祉政策の重要課題と考えられる。VTEのリスクは大きく「血液凝固能亢進」と「血流うっ滞」に分けられる。血液凝固能亢進については *PROS1*（プロテイン S）、*PROC*（プロテイン C）、*SERPINC1*（アンチトロンビン）を始めとする遺伝子異常、抗リン脂質抗体症候群等が既知のリスク因子であるが、高齢発症のVTEにおける頻度は不明である。一方で血流うっ滞という観点ではサルコペニアがVTEの危険因子であるかどうかは国内外で未報告である。本研究では血液凝固能亢進リスクに対して血栓性素因の高齢者VTE発症に及ぼす影響調査、血流うっ滞リスクに対してサルコペニアを伴う血栓性疾患の実態調査を行い、あわせて化学療法に伴う二次性サルコペニアの実態把握を目的とした。

本研究でのVTEの1,000人あたり発症率は1.32（男性0.89、女性1.71）であり欧米の報告（1,000人あたり1.2～1.8）と同様であった。VTE発症者に対して非発症者3名を選択する1:3マッチングを実施し、ロジスティック回帰により主なリスク因子のオッズ比を求めたところ麻痺を伴う脳血管障害、手術、化学療法・ホルモン療法、骨折、がんの順でオッズ比が高かった。VTE発症者のうち9.2%が先天・後天性血栓素因を持ち、血栓素因は高齢発症VTE発症においても一定の影響があるものと推察された。VTE発症者の骨格筋指数(SMI)、下肢非脂肪量は健常対照者に比較して80代で有意に低下しており、加齢による骨格筋減少が血栓症のリスク因子として同定できれば予防対策としての骨格筋へのアプローチを推奨できる可能性がある。今後VTE発症者におけるサルコペニア有病率を一般高齢者と比較していくことが必要とされる。

高齢者脊椎疾患患者における老化マーカーの探索研究として赤血球分布幅（red blood cell distribution width; RDW）を評価した。高RDW（15以上）では貧血、低栄養、腎機能低下に関連し、疾患重症度に影響する因子である骨密度、椎体骨折既往、椎体後壁に及ぶ不安定型骨折、1年以内の再骨折などにはRDWは影響されず、本骨折の治療後のADL、歩行状態、自宅復帰、1年以内の死亡率に関連していた。椎体骨折に特徴的な予後不良因子には影響を与えないことから、RDWは疾患重症度とは独立した評価因子である

ことが示され、高齢者医療における包括的な評価策定として有用であると考えた。専門的な疾患重症度に加えて栄養状態やサルコペニアを加味した包括的な評価を行うことで、治療効率向上につながることを予想された。RDWによる層別化を種々の疾患に拡大し、包括的な老化を包含する指標の策定に寄与できることが期待される。

悪性リンパ腫の治療開始6ヶ月後、12ヶ月後に両腕筋肉量の有意な減少が見られた。また男性においてプレドニゾロン投与量と、6ヶ月後の筋肉量%は統計的に有意な相関を認めた。今後炎症、自己免疫疾患等多岐にわたる疾患のステロイド使用量と筋肉量の関係、分子標的薬と筋肉量の関係を網羅的に調査することで広範囲の疾患におけるサルコペニア予防対策につながる可能性がある。

#### 主任研究者

勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科部 部長

#### 分担研究者

酒井義人 国立長寿医療研究センター 整形外科部 部長

藤城 健 国立長寿医療研究センター 血管外科部 部長

田村彰吾 名古屋大学大学院医学系研究科 助教

安藤雄一 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 教授

松下 正 名古屋大学医学部附属病院輸血部 教授

#### A. 研究目的

静脈血栓塞栓症(VTE)は肺血栓塞栓症(PTE)と深部静脈血栓症(DVT)の総称である。高齢者においてVTEの予防・治療は医療福祉政策の重要課題と考えられる。VTEのリスクは大きく「血液凝固能亢進」と「血流うっ滞」に分けられる。「血液凝固能亢進」リスクに対してVTE発症における血栓素因の調査、「血流うっ滞」リスクに対してサルコペニアを伴う血栓性疾患の実態調査を行い、あわせて化学療法に伴う二次性サルコペニアの実態把握と、それに沿った介入法を開発することは医療・介護政策上極めて重要である。以上の背景から本研究では①高齢者におけるVTE発症に及ぼす血栓素因の影響についての研究、②サルコペニアを伴う血栓性疾患の実態調査、③サルコペニアを伴う脊椎疾患における血液マーカーの評価、④血液がん、固形がん薬物療法におけるサルコペニア評価を行う。

#### B. 研究方法

倫理・利益相反委員会承認済の課題「血液疾患における血栓止血性素因の症例対照研究」に基づき2010年8月から2019年7月までの当センター受診患者を対象にして臨床研究DBシステムD★Dにより「深部静脈血栓症」「肺血栓塞栓症」等の確定病名があり、治療を受けた患者を抽出した。VTE発症者に対して非発症者の中から性別が一致し、年齢も可能な限り近くなるよう(greedy matching)3名を選択する1:3マッチングを実施し

た。VTE166人、対照群498人のデータを構成した。ロジスティック回帰により主なリスク因子のオッズ比を求めた。統計ソフトはEZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) を使用し、連続変数は平均±標準偏差 (SD) で表し、 $p < 0.05$  以下を統計学的有意差ありとした。

単一施設における前向きコホート研究データベースを基盤として、国立長寿医療研究センターにおいて入院治療した一連の65歳以上の胸腰椎移行部 (Th10-L2) における骨粗鬆症性椎体骨折患者510例 (平均年齢  $81.8 \pm 7.4$  歳、男性154例、女性356例) を対象として後ろ向きに調査した。骨粗鬆症性椎体骨折の診断は、転倒等による軽微な外傷または外傷のない、Th8以下の椎体におけるMRI T2\*による高信号により行った。1年間 follow up し得なかった40例 (7.84%) と1年以内に手術治療を行った10例 (1.96%) を除く460例を解析対象とした。

当センター血液内科を受診した血液がん患者63例の抗がん剤治療前後のサルコペニアの定量評価をアジアワーキンググループ (AWGS) 基準に基づいて行なった。悪性リンパ腫、多発性骨髄腫の治療開始前、6、12ヶ月後のDXAデータから骨格筋量を測定、経時的に筋肉量、筋力を測定した。

固形癌の治療のためにキナーゼ阻害薬の単剤投与を受ける患者を対象に、前向きコホート研究を行なった。サルコペニアの評価として、登録時(ベースライン)、治療開始3か月後、6か月後に、生体インピーダンス法(InBody 230、BIOSPACE社)および腹部CT(第3腰椎レベル)画像解析による筋肉定量および握力測定を行った。また登録時および投与開始後6ヶ月後の血液検体を用いてバイオマーカーを探索的に検討した。

(倫理面への配慮)

被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。研究者は本研究を実施するに当たっては、厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に規定する手続によって、本人又は家族より文書によるインフォームド・コンセントを取得の後研究を行う。結果は研究以外の目的で用いられることはない。また、研究参加に伴う被験者への身体的負担は十分に考慮される。バイオバンクにご協力頂ける場合は本研究のために約20mlの血液を通常の血液検査の際に余分に採取するが、それによる患者さんの不利益は殆どないものと予想される。発生した有害事象の治療は原則として通常の保険診療として行うものとする。全ての臨床研究は倫理・利益相反委員会へ申請し、承認を受けてから実施する。

C. 研究結果

① 高齢者における VTE 発症に及ぼす血栓素因の影響についての研究：倫理・利益相反委員会承認済の課題「血液疾患における血栓止血性素因の症例対照研究」に基づき 2010 年 8 月から 2019 年 7 月までの当センター 受診患者を対象にして臨床研究 DB システム D ★D により「深部静脈血栓症」「肺血栓塞栓症」等の確定病名があり、治療を受けた患者を

図 1. 当院における1,000人あたりVTE発症率



抽出した。全患者 125,327 人(男性 59,382 人、女性 65,945 人)のうち VTE 発症患者は 166 例(男性 53 例、女性 113 例)であった。平均年齢は男性 69.8±14.6 歳、女性 77.3±11.4 歳であり加齢に伴い増加する傾向が見られた。当センターにおける VTE の 1,000 人あたり罹患率は 1.32 (男性 0.89、女性 1.71) であり、欧米の報告(1,000 人あたり 1.2~1.8)と同様であった(図 1)。VTE 166 人に対して VTE 非発症者(n=498)の中から性別が一致し、年齢も可能な限り近くなるよう(greedy matching)、3 名を選択する 1:3 マッチングを実施しデータを構成した。ロジスティック回帰により主なりリスク因子のオッズ比を求めた。麻痺を伴う脳血管障害、手術、化学療法・ホルモン療法、骨折、がんの順でオッズ比が高かった(図 2)。VTE 発症者の危険因子保有率は、外傷・骨折 26.5%、大手術 22.3%、がん 21.1%であった。先天・後天性血栓素因は 65 歳

図 2. VTE発症リスク因子のオッズ比

Case : DVT発症者166人  
Control : 年齢・性別一致1:3マッチングによる対照498人

| リスク因子       | オッズ比 | 95%信頼区間下限 | 95%信頼区間上限 | p値       |
|-------------|------|-----------|-----------|----------|
| 麻痺を伴う脳血管障害  | 15.5 | 4.39      | 54.90     | <0.0001  |
| 手術          | 10.8 | 5.57      | 20.90     | <0.0001  |
| 化学療法・ホルモン療法 | 4.3  | 1.77      | 10.40     | 0.00124  |
| 骨折          | 3.4  | 2.13      | 5.42      | <0.0001  |
| がん          | 2.5  | 1.51      | 3.96      | 0.000262 |
| 糖尿病         | 1.2  | 0.68      | 2.06      | 0.56     |
| BMI 25以上    | 1.0  | 0.61      | 1.71      | 0.93     |
| 向精神薬        | 0.7  | 0.33      | 1.64      | 0.449    |

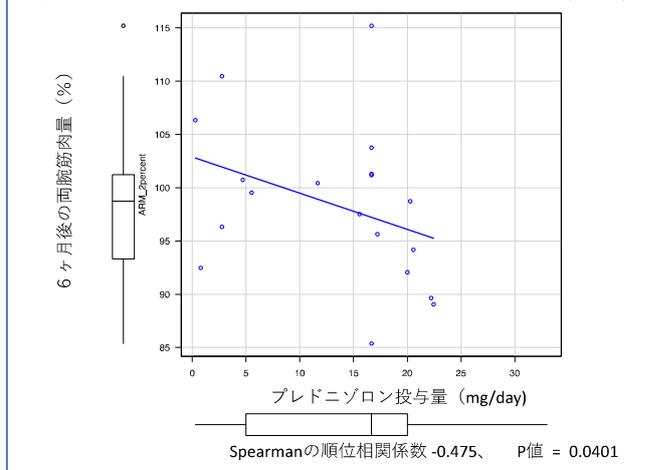
以上の 9.2%に認められ、高齢者における VTE 発症に一定の影響があるものと考えられた。分担研究者の田村により これまでに遺伝子解析を行った血栓症症例は、プロテイン S 低下症で 66 症例、プロテイン C 低下症で 83 症例、アンチトロンビン低下症で 58 症例であり、そのうち高齢者(65 歳以上を高齢者と定義)はプロテイン S 低下症で 4 例、プロテイン C 低下症で 8 例、アンチトロンビン低下症で 2 例を認めた。高齢者プロテイン S 低下症は 4 例中全例で *PROS1* の変異を同定した(p.Cys282Trp, p.Trp383Arg, p.Lys196Glu, p.Ala325Glu)。高齢者プロテイン C 低下症は 8 例中 4 例で *PROC* の変異を同定した(p.Val26Met, p.Val339Met, c.-43A>C(プロモーター変異), p.Arg57Trp)。また、高齢者プロテイン C 低下症では変異を同定できなかった症例を含めて、8 例中 7 例に多数の一塩基多型(SNP)を認めた。高齢者アンチトロンビン低下症は 2 例中 1 例で *SERPINC1* 変異を同定した(p.Ile218Phe)。今後も適応症例の遺伝子解析を継続し、高齢者血栓症に対する

先天性血栓性素因の影響を検討する。

② サルコペニアを伴う血栓性疾患の実態調査: 上記 VTE 患者 166 例中 Dual Energy X-Ray Absorptiometry(DXA)法による骨塩・筋肉量測定を施行した 67 人 (男性 14 人、女性 53 人) について、NILS-LSA 第 7 次調査データ集計値との間で、Unpaired t test を行なった。80 代では男女ともに VTE 発症者は健常者よりも有意に SMI の低下がみられた(男性  $p<0.001$ 、女性  $p<0.01$ )。また 80 代の VTE 発症者は、健常者よりも有意に下肢筋肉量の低下がみられた (男性  $p<0.01$ 、女性  $p<0.001$ )。但し後ろ向きでの検討であり、患者背景の偏りがあり参考値としての比較と考えており今後 VTE 発症者におけるサルコペニア有病率を一般高齢者と比較していくことが必要とされる。

③ サルコペニアを伴う脊椎疾患における血液マーカーの評価: 分担研究者の酒井により 2012 年 1 月から 2017 年 9 月までに国立長寿医療研究センターにおいて入院治療した一連の 65 歳以上の胸腰椎移行部 (Th10-L2) における骨粗鬆症性椎体骨折患者 510 例 (平均年齢  $81.8\pm 7.4$  歳、男性 154 例、女性 356 例) を対象とした前向きコホート研究が行われた。1 年間 follow up し得なかった 40 例 (7.84%) と 1 年以内に手術治療を行った 10 例 (1.96%) を除く 460 例を解析対象とした。担癌患者、重度心疾患患者、major trauma による骨折、脊椎手術歴のある患者は除外した。本研究は患者の同意のもと、国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認を得て行った (Receipt number 1124)。460 例中  $RDW\geq 15$  (high RDW) は 125 例 (27.2%)、 $RDW<15$  (low RDW) は 335 例 (72.8%) であり、この 2 群につき治療成績を比較した。高 RDW 群では有意に低体重、貧血、低栄養を認めた。骨粗鬆症とサルコペニアの評価では、高 RDW は腰椎前弯と仙骨傾斜が有意に減少しており、骨密度では有意差はなかったものの、SMI において有意な低下を認めた。本骨折治療に対する予後不良因子として知られる、偽関節形成、椎体骨折の既往、椎体後壁に骨折が及ぶ不安定型骨折はいずれも高 RDW では認めなかった。治療成績との関連では、JOA score、Barthel Index とともに高 RDW では有意に 1 年後低値であった。また高 RDW では 1 年以内の死亡は 21 例 (死亡率 16.8%) で、低 RDW の 7 例 (死亡率 2.1%) と比べて有意に高い傾向であった。( $p<0.001$ ) 1 年後に自立歩行不能であったのは高 RDW 群 33 例 (26.4%)、低 RDW 群 60 例 (17.9%) と高 RDW 群で有意に多く認められた ( $p=0.0481$ )。歩行状態悪化例 ( $n=128, 27.8\%$ ) の RDW は  $14.27\pm 1.74$  で、歩行状態維持例 ( $n=304, 66.1\%$ ) の  $13.88\pm 1.30$  と比べて有意に高値であった。( $p=0.0111$ ) 1 年以内の死亡例 ( $n=28, 6.1\%$ ) の RDW 値は  $15.51\pm 1.85$  であり、生存例 ( $n=432$ ) の  $13.98\pm 0.98$  と比べて有意に高値であった ( $p<0.0001$ )。1 年後の歩行自立不能に対するリスク因子を決定するため、治療前より自立歩行不能であった 19 例を除いた 441 例において解析を行った。歩行自立群と歩行不能群との比較で  $p<0.1$  であった RDW、年齢、体重、受傷前歩行状態、転倒歴、床上期間、Hb、Alb、腰椎前弯、仙骨傾斜、SMI を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った結果、有意な関連を示したものは high RDW、受傷前独歩可能であること、SMI であった。

図 3. 両腕筋肉量とプレドニゾン投与量の相関 (男性)



④ 血液がん、固形がん薬物療法におけるサルコペニア評価：当センター血液内科を受診し、抗がん剤による化学療法を受けた血液がん患者 63 例の治療前と治療 6 ヶ月後、12 ヶ月後のサルコペニアの定量評価を行なった。2019 年 8 月現在 2 回以上評価済みの悪性リンパ腫(ML)51 例 (男性 26 例、平均年齢  $74.5 \pm 6.9$  歳、女性 25 例：平均年齢  $75.1 \pm 8.8$  歳)、多発性骨髄腫(MM)12 例 (男性 5 例、平均年齢

$77.1 \pm 7.0$  歳、女性 7 例：平均年齢  $77.2 \pm 10.0$  歳) を対象にして DXA 法によるサルコペニア評価を行なった。ML 症例で化学療法開始 6 ヶ月、12 ヶ月後の両腕筋肉量の有意な低下が見られた ( $p=0.0080$ ,  $p=0.0345$ )。また化学療法開始 6 ヶ月後の第 2-4 腰椎 YAM(若年成人比)と大腿骨頸部骨密度の有意な低下が見られた ( $p=0.0031$ ,  $p=0.0034$ )。男性においてプレドニゾン投与量と 6 ヶ月後の両腕筋肉量 (%) との間の Spearman 順位相関係数相関係数は  $-0.475$  ( $p=0.04$ ) であった (図 3)。これにより男性においてプレドニゾン投与量と 6 ヶ月後の両腕筋肉量 (%) に統計的に有意な相関を確認した。分担研究者の安藤により細胞内シグナル伝達に作用するキナーゼ阻害薬によってサルコペニアが促進されるという仮説を検証する目的のため、mTOR 阻害薬を含むキナーゼ阻害薬を単剤で投与されるがん患者を対象に前向きコホート研究を行った。2019 年度末までに 28 例より研究参加の同意を得た。年齢中央値 66 才(42~82 才)、男性 20 例、女性 8 例。疾患内訳は腎細胞癌 15 例、甲状腺癌 6 例、肝細胞癌 3 例、膵神経内分泌腫瘍 2 例、消化管間質腫瘍(GIST) 1 例、孤立性線維性腫瘍 1 例であった。投与されたキナーゼ阻害薬はマルチキナーゼ阻害薬であるアキシチニブ 7 例、スニチニブ 6 例、ソラフェニブ 6 例、パゾパニブ 3 例、レンバチニブ 3 例、mTOR 阻害薬であるテムシロリムス 2 例、エベロリムス 1 例であった。28 例のうち 4 例は 3 ヶ月以前に、6 例は 6 ヶ月以前に治療が中止となったため、治療開始後 6 ヶ月までの評価を完遂できたのは 18 例(64%)であった。生体インピーダンス法による測定では、ベースラインの体重中央値は  $56.75\text{kg}$ (40.8~82.7kg)、筋肉量中央値は  $25.0\text{kg}$ (17.1~36.4kg)、脂肪量中央値は  $11.5\text{kg}$ (4.2~30.7kg)であった。ベースラインの握力中央値は  $28.85\text{kg}$ (12.9~45.9kg)であった。

#### D. 考察と結論

①高齢者における VTE(静脈血栓塞栓症) 発症に及ぼす血栓素因の影響についての研究：当センターにおける VTE の 1,000 人あたり発症率は 1.32 (男性 0.89、女性 1.71) であり諸外国と同様であった。麻痺を伴う脳血管障害、手術、化学・ホルモン療法、1 ヶ月以内の骨折、担がんのオッズ比が高く、65 歳以上の VTE 発症者のうち 9.2%が先天・後天

性血栓素因を持つことが明らかになった。

②VTE 発症者の筋肉量評価：VTE 発症者の骨格筋指数(SMI)、下肢非脂肪量は健常対照者に比較して 80 代で有意に低下していた。加齢による骨格筋減少が血栓症のリスク因子として同定できれば予防対策としての骨格筋へのアプローチを推奨できる。

③サルコペニアを伴う脊椎疾患の予後予測因子としての血液マーカーの評価：本研究は骨粗鬆症性椎体骨折患者の予後に影響する因子としての RDW の価値を評価し、保存治療後の歩行機能に関連する椎体骨折に起因しない因子として意義あることを見出した。高齢者の骨粗鬆症性椎体骨折保存治療後の歩行自立において、転帰に影響する因子として受傷前独歩可能か否か、四肢骨格筋量、RDW があげられた。RDW は本骨折治療過程に影響を及ぼすとされる骨粗鬆症や骨折重症度といった因子に影響されない老化指標と考えることができ、臨床上有用な指標であると考えられた。RDW による層別化を種々の疾患に拡大し、包括的な老化を包含する指標の策定に寄与できることが期待される。

④固形がん、血液がん薬物療法におけるサルコペニア評価：分子標的薬使用に伴う、体組成の継時的変化、体組成と握力の変化の相関、バイオマーカーとの関連について解析を進めている。また、加齢がサルコペニアに与える影響を検討するために、65 才以上の 19 例と 65 才未満の 9 例の比較を行う。悪性リンパ腫の治療開始 6 ヶ月後、12 ヶ月後に両腕筋肉量の有意な減少が見られた。男性においてプレドニゾロン投与量と、6 ヶ月後の筋肉量 (%) は統計的に有意な相関を認めた。今後炎症、自己免疫疾患等多岐にわたる疾患のステロイド使用量と筋肉量の関係、分子標的薬と筋肉量の関係を網羅的に調査することで広範囲の疾患におけるサルコペニア予防対策につながる可能性がある。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

論文発表 (主任研究者)

1. Truncated RUNX1 generated from the fusion of RUNX1 to antisense GRIK2 via a cryptic chromosome translocation enhances sensitivity to granulocyte colony-stimulating factor. Abe A, Yamamoto Y, Katsumi A, Yamamoto H, Okamoto A, Inaguma Y, Iriyama C, Tokuda M, Okamoto M, Emi N, Tomita A. Cytogenet Genome Res. 2020 in press.
2. Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy. Ogawa M, Suzuki N, Takahashi N, Tamura S, Suzuki A, Suzuki S, Hattori Y, Kakihara M, Kanematsu T, Kojima T, Katsumi A, Hayakawa F, Kojima T, Ishiguro N, Kiyoi H, Matsushita T. Thromb Res. 2020 Apr;188:103-105.

3. Apparent synonymous mutation F9 c.87A>G causes secretion failure by in-frame mutation with aberrant splicing. Odaira K, Tamura S, Suzuki N, Kakihara M, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. *Thromb Res.* 2019 Jul;179:95-103.
4. Molecular basis of SERPINC1 mutations in Japanese patients with antithrombin deficiency. Tamura S, Hashimoto E, Suzuki N, Kakihara M, Odaira K, Hattori Y, Tokoro M, Suzuki S, Takagi A, Katsumi A, Hayakawa F, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Matsushita T, Kojima T. *Thromb Res.* 2019 Jun;178:159-170.

論文発表 (分担研究者)

1. Surgical results in older patients with lumbar spinal stenosis according to gait speed in relation to the diagnosis for sarcopenia. Yoshihito Sakai, Morimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Keisuke Tomita, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida. *J Orthop Surg.* 28(2); 1-8, 2020.
2. Electrophysiological function of the lumbar multifidus and erector spinae muscles in elderly patients with chronic low back pain. Yoshihito Sakai, Hiroki Matsui, Sadayuki Ito, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Hiroyuki Koshimizu, Atsushi Harada. *Clin Spine Surg* 32(1); E13-19, 2019.
3. Trends of postoperative length of stay in spine surgery over 10 years in Japan based on a prospective multicenter database. Kazuyoshi Kobayashi, Kei Ando, Fumihiko Kato, Takumi Kanemura, Koji Sato, Youdo Hachiya, Yuji Matsubara, Mitsuhiro Kamiya, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. *Clin Neurol Neurosurg.* 177; 97-100, 2019.
4. Relationship between L4/5 lumbar multifidus cross-sectional area ratio and fall risk in older adults with lumbar spinal stenosis: A retrospective study. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Kazunori Yamazaki, Makoto Oikawa, Yoshihumi Morita. *Geriatrics (Basel)* 4(2); E38, 2019.
5. Predictors of prolonged length of stay after lumbar interbody fusion: A multicenter study. Kazuyoshi Kobayashi, Kei Ando, Fumihiko Kato, Tokumi Kanemura, Koji Sato, Yudo Hachiya, Yuji Matsubara, Mitsuhiro Kamiya, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. *Global Spine J.* 9(5):466-472, 2019.
6. Investigation of the functional decline in proprioceptors for low back pain using the sweep frequency method. Reiya Nishio, Yohei Ito, Yoshifumi Morita, Tadashi Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshihito Sakai. *Appl Sci* 9; 4988: 2019.
7. Association between back muscle strength and proprioception or mechanoreceptor control strategy in postural balance in elderly adults with lumbar spondylosis. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Yohei Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshihumi Morita. *Healthcare (Basel)*

- 8(1); E58, 2020.
8. Relationship between postural stability and fall risk in elderly people with lumbar spondylosis during local vibratory stimulation for proprioception: a retrospective study. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Reiya Nishio, Yohei Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshifumi Morita. *Sensory Motor Res* 2020 In press
  9. Myelopathy caused by intrathecal remnants of oil-based contrast medium. Sadayuki Ito, Yoshihito Sakai, Atsushi Harada, Kei Ando, Kazuyoshi Kobayashi, Masaaki Machino, Kyotaro Ota, Masayoshi Morozumi, Satoshi Tanaka, Shunsuke Kanbara, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. *J Orthop Sci*. pii: S0949-2658(20)30050-6, 2000.
  10. Postural sway during local vibratory stimulation for proprioception in elderly individuals with pre-sarcopenia. Kazunori Yamazaki, Yoshihito Sakai, Tadashi Ito, Reiya Nishio, Yohei Ito, Yoshifumi Morita. *Phys Ther Res* 2020 In press.
  11. Postural sway in adults and elderly individuals during local vibratory stimulation of the somatosensory system. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Reiya Nishio, Yohei Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshifumi Morita. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2020 In press.
  12. 整形外科からみたサルコペニアの臨床的病態. 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介. *臨床整形外科* Vol.54, No.3, p241-247, 2019.
  13. サルコペニア、サルコペニア肥満の診断、定量. 酒井義人. *脊椎脊髄ジャーナル* Vol.32(4); p443-448, 2019.
  14. 老化と慢性疼痛. 酒井義人. *日本整形外科学会雑誌* 93:377-386, 2019
  15. 老化のメカニズムと慢性疼痛との関連. 酒井義人. *日本臨床* 77(12); 1929-1935, 2019.
  16. 骨粗鬆症性椎体骨折の保存治療. 酒井義人. *整形外科 SURGICAL TECHNIQUE* Vol.10 No.2, p18-25, 2019.
  17. 腰痛とサルコペニア. 酒井義人. *CLINICAL REHABILITATION* Vol.29(5);441-448, 2020.
  18. Okamoto, Shuichi, Nobuaki Suzuki, Atsuo Suzuki, Sachiko Suzuki, Shogo Tamura, Mochihito Suzuki, Nobunori Takahashi, et al. 2019. “Successful Perioperative Combination of High-Dose FVIII Therapy Followed by Emicizumab in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors.” *TH Open : Companion Journal to Thrombosis and Haemostasis* 3 (4): e364–66. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401001>.
  19. Tamura Shogo, Katsue Suzuki-Inoue, Yukio Ozaki, Fumihiko Hayakawa, and Tetsuhito Kojima. 2019. “[Peri-Arteriolar Megakaryopoietic Microenvironment via Reciprocal CLEC-2/PDPN Axis in Bone Marrow].” [*Rinsho Ketsueki*] *The Japanese Journal of Clinical Hematology* 60 (7): 834–42. <https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.834>.
  20. Inoue O, Osada M, Nakamura J, Kazama F, Shirai T, Tsukiji N, Sasaki T, Yokomichi H, Dohi T, Kaneko M, Kurano M, Oosawa M, Tamura S, Satoh K, Takano K, Miyauchi K,

- Daida H, Yatomi Y, Ozaki Y, Suzuki-Inoue K. 2019. "Soluble CLEC-2 Is Generated Independently of ADAM10 and Is Increased in Plasma in Acute Coronary Syndrome: Comparison with Soluble GPVI." *International Journal of Hematology* 110 (3): 285–94. <https://doi.org/10.1007/s12185-019-02680-4>.
21. Odaira, Koya, Shogo Tamura, Nobuaki Suzuki, Misaki Kakihara, Yuna Hattori, Mahiru Tokoro, Sachiko Suzuki, et al. 2019. "Apparent Synonymous Mutation F9 c.87A>G Causes Secretion Failure by in-Frame Mutation with Aberrant Splicing." *Thrombosis Research* 179 (April): 95–103. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.022>.
  22. Tamura, Shogo, Erika Hashimoto, Nobuaki Suzuki, Misaki Kakihara, Koya Odaira, Yuna Hattori, Mahiru Tokoro, et al. 2019. "Molecular Basis of SERPINC1 Mutations in Japanese Patients with Antithrombin Deficiency." *Thrombosis Research* 178 (April): 159–70. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.04.004>.
  23. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Arai N, Kikuchi R, Matsushita T. Performance evaluation of Revohem<sup>(TM)</sup> FVIII chromogenic and Revohem<sup>(TM)</sup> FIX chromogenic in the CS-5100 autoanalyser. *Int J Lab Hematol*. 2019 Oct;41(5):664-670. doi: 10.1111/ijlh.13083.
  24. Fukutake K, Taki M, Matsushita T, Sakai M, Takata A, Yamaguchi H, Karumori T. Postmarketing safety and effectiveness of recombinant factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with haemophilia B. *Haemophilia*. 2019 Jul;25(4):e247-e256. doi: 10.1111/hae.13783.
  25. 兼松 毅, 松下 正. 【ICU 治療指針 II】血液・凝固線溶系疾患と管理 血液・凝固線溶系疾患 後天性血友病. 救急・集中治療 31 巻 3 号 Page956-958(2019.12)
  26. 兼松 毅, 松下 正. 【ICU 治療指針 II】血液・凝固線溶系疾患と管理 血液・凝固線溶系疾患血友病・von Willebrand 病. 救急・集中治療 31 巻 3 号 Page951-955(2019.12)
  27. 日笠 聡, 長尾 梓, 福武 勝幸, 松下 正, 鈴木 伸明, 山本 晃士, 嶋 緑倫, 野上 恵嗣, 佐藤 哲司, 康 勝好, 脇 研自, 藤原 充弘, 佐藤 直仁, 古林 みどり, 桑原 光弘. 血友病 A に対する rVIII-SingleChain 第 I/III 相臨床試験における日本人患者サブ解析. *日本血栓止血学会誌* 30 巻 4 号 Page625-631(2019.08)
  28. 鈴木 敦夫, 池谷 均, 菊地 良介, 安藤 善孝, 松下 正, フィブリノゲン抗原量測定 試薬「ファクターオートフィブリノーゲン」の CS-5100 用新規アプリケーション設定. *医学検査* 68 巻 3 号 Page519-524(2019.07)
  29. 井上 結以, 鈴木 敦夫, 亀山 なつみ, 前田 奈弥, 山本 ゆか子, 菊地 良介, 安藤 善孝, 松下 正, トロンビン試薬の原材料変更によるフィブリノゲン測定への影響の検証. *医学検査* 68 巻 3 号 Page494-500(2019.07)

学会発表（主任研究者）

1. 勝見 章、室谷健太、池野世新、渡辺 浩、松下 正、小嶋哲人 当センターにおける静脈血栓塞栓症の発症率推計 第 61 回日本老年医学会学術集会、仙台、令和元年 6 月 6-8 日
2. 勝見 章、伊藤美由紀、鴨下園子、池野世新、渡辺 浩、室谷健太、松下 正、小嶋哲人 当センターにおける静脈血栓塞栓症の発症率推計 第 41 回日本血栓止血学会学術集会、津、令和元年 6 月 20-22 日
3. 田村彰吾、川上萌、勝見 章、高木 明、早川文彦、小嶋哲人、トロンビン Na binding region のミスセンス変異は多くがアンチトロンビン抵抗性を示すが、凝固活性も低下する。第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム（2019 年 2 月）
4. K. Odaira, S. Tamura, N. Suzuki, M. Kakihara, Y. Hattori, M. Tokoro, S. Suzuki, A. Takagi, A. Katsumi, F. Hayakawa, S. Okamoto, A. Suzuki, T. Kanematsu, T. Matsushita, T. Kojima, F9 c.87A>G is a Double-faced Deleterious Mutation which Causes a Synonymous and Inframed-mutant FIX due to an Aberrant mRNA Splicing, PB0217, ISTH2019

学会発表（分担研究者）

1. 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文. 高齢者慢性腰痛と固有感覚機能（主題）. 第 48 回日本脊椎脊髄病学会 2019.4.18. 横浜
2. 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴. 腰椎変性疾患患者における老化マーカーとしての phase angle の有用性. 第 92 回日本整形外科学会学術集会 2019.5.9. 横浜
3. 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴. 高齢者脊椎疾患手術成績から考えるサルコペニアの定義について. 第 61 回日本老年医学会 2019.6.17. 仙台
4. 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文、伊藤 忠、山崎一徳. サルコペニアを伴う高齢者非特異的腰痛に対する固有感覚機能を標的とした新しい治療法の開発（シンポジウム）第 27 回日本腰痛学会 2019.9.14. 神戸
5. 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴、勝見 章. 高齢者骨粗鬆症性椎体骨折における予後予測としての赤血球容積分布幅の有用性. 第 21 回日本骨粗鬆症学会 2019.10.11. 神戸
6. 酒井義人. 老化の制御と慢性疼痛（教育研修講演）. 第 46 回静岡リハビリテーション医学会 2019.9.28. 沼津
7. 藤城 健、川端康次、北川雄一、小林真一郎 高齢外科手術患者における術前深部静脈血栓症の頻度調査. 第 80 回日本臨床外科学会総会
8. 田村彰吾、川上萌、勝見章、高木明、早川文彦、小嶋哲人、トロンビン Na binding

- region のミスセンス変異は多くがアンチトロンビン抵抗性を示すが、凝固活性も低下する、第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (2019 年 2 月)
9. 田村彰吾、高木明、早川文彦、小嶋哲人、先天性凝固異常症の遺伝子解析 「解析の Strategy と Pitfall」 シンポジウム「最近の血栓止血異常のとらえかた～検査室や研究室から～」 SY-2、第 20 回日本検査血液学会学術集会 (2019 年 7 月 6 日)
  10. プロトロンビン R593L マウスの作製と解析、鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 鈴木 幸子, 田村 彰吾, 高木 明, 小嶋 哲人, 松下 正
  11. 血小板・巨核球上の C 型レクチン様受容体(CLEC-2)が、赤血球造血に及ぼす役割、大竹 志門, 白井 俊光, 築地 長治, 佐々木知幸, 田村 彰吾, 尾崎由基男, 井上 克枝
  12. int1h-1 を介した組換えではあるが Inv1 ではなく F8 イントロン 1 での複雑な大規模欠失挿入変異による重症血友病 A、所 真昼, 田村 彰吾, 鈴木 伸明, 垣原美紗樹, 服部 有那, 大平 晃也, 鈴木 幸子, 高木 明, 早川 文彦, 岡本 修一, 兼松 毅, 松下 正, 小嶋 哲人
  13. F9 サイレント変異 c.87A > G(p.Thr29 =)に起因するスプライシング異常の分子病態解析、大平 晃也, 田村 彰吾, 所 真昼, 垣原美紗樹, 服部 有那, 鈴木 幸子, 高木 明, 早川 文彦, 岡本 修一, 兼松 毅, 鈴木 伸明, 松下 正, 小嶋 哲人
  14. 新規伸長型変異を認めた先天性血液凝固第 XI 因子欠乏症の 1 例、早川 友梨, 田村 彰吾, 鈴木 伸明, 大平 晃也, 垣原美紗樹, 服部 有那, 所 真昼, 河島 史華, 鈴木 幸子, 早川 文彦, 高木 明, 岡本 修一, 兼松 毅, 松下 正, 小嶋 哲人
  15. 産科関連静脈血栓症における血栓性素因検索 -名古屋大学医学部附属病院における症例 第 2 報-, 鈴木 幸子, 垣原美紗樹, 服部 有那, 大平 晃也, 所 真昼, 河島 史華, 早川 友梨, 岡本 修一, 兼松 毅, 中野 知子, 今井 健史, 牛田 貴文, 森山 佳則, 小谷 友美, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 早川 文彦, 小嶋 哲人, 松下 正
  16. 特発性血小板減少性紫斑病の病勢に対し、サイトメガロウイルス再活性化の関与が疑われた 2 例、兼松 毅, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 川上 萌, 三田 直美, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正
  17. M. Tokoro, S. Tamura, N. Suzuki, M. Kakihara, Y. Hattori, K. Odaira, S. Suzuki, A. Takagi, F. Hayakawa, S. Okamoto, T. Kanematsu, T. Matsushita T. Kojima, A Complex F8 Rearrangement Associated with Template Switching and int1h-related Homologous Recombination in a Patient with Severe Hemophilia A, PB0212, ISTH2019
  18. K. Odaira, S. Tamura, N. Suzuki, M. Kakihara, Y. Hattori, M. Tokoro, S. Suzuki, A. Takagi, A. Katsumi, F. Hayakawa, S. Okamoto, A. Suzuki, T. Kanematsu, T. Matsushita, T. Kojima, F9 c.87A>G is a Double-faced Deleterious Mutation which

- Causes a Synonymous and Inframed-mutant FIX due to an Aberrant mRNA Splicing, PB0217, ISTH2019
19. M. Kakihara, S. Tamura, M. Tokoro, K. Odaira, Y. Hattori, S. Suzuki, F. Hayakawa, M. Ogawa, T. Kanematsu, N. Suzuki, T. Matsushita, T. Kojima, An Inv22-like F8 Inverted Disruption in Severe Hemophilia a Brothers Possibly Occurring from Template Switching between Sister Chromatids, PB0218, ISTH2019
  20. Y. Hattori, S. Tamura, N. Suzuki, M. Kakihara, S. Suzuki, K. Odaira, M. Tokoro, F. Hayakawa, S. Okamoto, T. Kanematsu, T. Matsushita, T. Kojima, Genetic Abnormalities of Japanese Patient with Symptomatic- and Asymptomatic-dysfibrinogenemia, PB0654, ISTH2019
  21. 安藤雄一. Clinical practice guidelines of cancer drug therapies for the elderly. JSMO-JCOG-SIOG ジョイントポジウム 高齢者がん化学療法の現状と課題. 第 17 回日本臨床腫瘍学会学術集会. 2019 年 7 月 20 日 京都
  22. 安藤雄一. 高齢者のがん薬物療法. シンポジウム. 65 歳以上が 3000 万人を超える超高齢社会でがん患者にどのように対応すべきか? 第 30 回日本医学会総会 2019 中部. 2019 年 4 月 29 日 名古屋
  23. Osamu Maeda, Ayumu Matsuoka, Madoka Yanagawa, Yukie Muroyama, Masafumi Kuzuya, Yuichi Ando. Selection of chemotherapy based on comprehensive geriatric assessment for elderly patients with pancreatic cancer. 第 17 回 日本臨床腫瘍学会学術集会. 2019 年 7 月 18-20 日 京都
  24. 血友病 A における assay discrepancy 評価のための凝固一段法試薬のバリエーション, 口頭, 鈴木敦夫、鈴木伸明、兼松毅、安藤善孝、松下正, 第 66 回日本臨床検査医学会学術集会, 岡山市, 2019 年 11 月
  25. 周術期に中和療法からエミシズマブに切り替えて良好な経過を得たインヒビター保有血友病 A の一例, ポスター, 岡本 修一, 鈴木 伸明, 鈴木 幸子, 田村 彰吾, 鈴木 望人, 高橋 伸典, 小嶋 俊久, 兼松 毅, 小島哲人, 清井 仁, 石黒 直樹, 松下正, 第 81 回日本血液学会学術集会, 東京都, 2019 年 10 月 13 日
  26. Impact of combination of APTT reagent and factor VIII-deficient plasma to define the discrepancy between clotting and chromogenic factor VIII assay in hemophilia A. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Kikuchi R, Ando Y, Kiyoi H, Matsushita T. The 57th Congress of the Korean Association of Medical Technologists, and International Conference. Pyeongchang, Korea. 2019.8.30-31.
  27. Effectiveness and Safety of Real-World Treatment with BAY 94-9027 in Previously Treated Patients with Hemophilia A: Rationale and Design of the HEM-POWR Study. ポスター, Martin Sanabria, María Teresa Alvarez Román, Giancarlo Castaman, Maissaa Janbain, Tadashi Matsushita, Karina Meijer, Johannes

- Oldenburg, Mark Reding, Sabine Friedl, International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2019, オーストラリア, 2019.7.6-10.
28. Subcutaneous prophylaxis with the anti-TFPI monoclonal antibody concizumab in haemophilia A and haemophilia A/B with inhibitors: Phase 2 trial results, Jan Astermark, Pantep Angchaisuksiri, Gary Benson, Giancarlo Castaman, Pratima Chowdary, Hermann Eichler, Victor Jiménez-Yuste, Kaan Kavakli, Tadashi Matsushita, Lone Hvitfeldt Poulsen, Johannes Oldenburg, Amy Shapiro, Allison P. Wheeler, Silva Zupancic-Salek, Guy Young, International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2019, オーストラリア, 2019.7.6-10.
29. CN-6000 に新たに搭載された検出感度切り替え機能の検証 フィブリンノーゲン低濃度域を含むプール血漿を用いて, 口頭, 山本 ゆか子, 前田 奈弥, 亀山 なつみ, 鈴木 健史, 西村 直人, 勝見 宏則, 田淵 有香, 安藤 善孝, 松下 正, 第 20 回検査血液学会学術集会, 奈良県, 2019 年 7 月 6 日
30. 全自動血液凝固測定装置 CN-6000 における初期反応異常低減機能の有効性に関する検証, 口頭, 前田 奈弥, 山本 ゆか子, 鈴木 敦夫, 亀山 なつみ, 鈴木 健史, 西村 直人, 勝見 宏則, 田淵 有香, 安藤 善孝, 松下 正, 第 20 回検査血液学会学術集会, 奈良県, 2019 年 7 月 6 日
31. 血友病治療の発展とエイジングケア, 口頭, 松下正, 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 三重県, 2019 年 6 月 22 日
32. インヒビター保有先天性血友病 A に対するエミシズマブの投与経験, 口頭, 岡本修一, 鈴木伸明, 兼松毅, 清井仁, 小嶋哲人, 松下正, 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 三重県, 2019 年 6 月 20 日
33. 新規伸長型変異を認めた先天性血液凝固第 XI 因子欠乏症の 1 例, 口演・ポスター, 早川友梨, 田村彰吾, 鈴木伸明, 大平晃也, 垣原美紗樹, 服部有那, 所真昼, 河島史華, 鈴木幸子, 早川文彦, 高木明, 岡本修一, 兼松毅, 松下正, 小嶋哲人, 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 三重県, 2019 年 6 月 21 日
34. GPIIb 変異体を用いた von Willebrand 因子活性測定試薬の基本性能評価, ポスター, 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松毅, 岡本修一, 篠原翔, 新井信夫, 安藤善孝, 松下正, 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 三重県, 2019 年 6 月 20 日-21 日
35. 特発性血小板減少性紫斑病の病勢に対し, サイトメガロウイルス再活性化の関与が疑われた 2 例, ポスター, 兼松毅, 鈴木伸明, 岡本修一, 鈴木敦夫, 川上萌, 三田直美, 田村彰吾, 小嶋哲人, 清井仁, 松下正, 第 41 回日本血栓止血学会学術集会, 三重県, 2019 年 6 月 20 日-21 日
36. 当センターにおける静脈血栓塞栓症の発症率推計, 勝見 章, 室谷 健太, 池野 世新, 渡辺 浩, 松下 正, 小嶋 哲人, 第 31 回日本老年学会総会, 宮城県, 2019 年 6 月 6 日-8 日

その他

1. 安藤雄一. 高齢者のがん薬物療法. 日経ラジオ社「医学講座」. 2020年2月25日  
放送

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし