

長寿医療研究開発費 2021年度 総括研究報告（総合報告）

高齢者における非特異的慢性疼痛の病態解明の基盤形成（19－2）

主任研究者 酒井 義人 国立長寿医療研究センター 整形外科部（部長）

研究要旨

高齢になるにつれ増加するとされる慢性疼痛の機序解明を目的として、整形外科専門医の診断により明らかな原因を認めない非特異的慢性疼痛患者をデータベース登録し、バイオバンキングおよび臨床データの前向き調査を行った。対象とした疼痛患者は、3ヶ月以上持続する腰痛、頸部痛、膝関節痛であり、研究期間内において慢性腰痛 351 例、慢性頸部痛 77 例、慢性膝関節痛 79 例の計 360 例を登録し、このうち 327 例につきゲノム解析として行い、対照群として住民コホート（島田プロジェクト）において疼痛既往のない 5,592 例の計 5,919 例をゲノム解析対象とした。臨床研究における対照群は、体組成を中心としたデータ収集となることを想定し、慢性疼痛および骨折等の疼痛を誘発する運動器疾患のない対照群 360 例を主に骨粗鬆症経過観察中の患者で設定し、慢性疼痛患者と比較した。慢性疼痛患者では骨密度の低下を認めないにも拘わらず、骨格筋量が骨粗鬆症患者と同等であった。また 1 年間の縦断的变化において、慢性疼痛患者では非疼痛患者と比べて有意な骨格筋減少を呈していた。これを反映して、慢性腰痛患者では脊椎矢状面アライメントの経時的な悪化も認められた。またゲノム解析結果では、同地域の住民コホートを対照群として、ゲノムワイド関連解析を行うことで病態に関連する分子（遺伝子）情報の取得を試み、新たに疼痛との関連が示唆される遺伝子が含まれる座位を関連遺伝子座として同定した。本研究結果は高齢者の慢性疼痛と骨格筋減少が密接に関連していることを示すものであり、今後の新たな治療に対して新たな知見となりうるものである。

主任研究者

酒井 義人 国立長寿医療研究センター 整形外科部（部長）

分担研究者

渡邊 剛 国立長寿医療研究センター 整形外科部（関節科医長）

若尾典充 国立長寿医療研究センター 整形外科部（整形外科医長）

渡邊 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（部長）

重水大智 国立長寿医療研究センター バイオインフォマティクス研究部（部長）

島田裕之 国立長寿医療研究センター 老年学・社会学研究センター（センター長）

研究期間 2019年4月1日～2022年3月31日

A. 研究目的

我が国の国民有訴率において上位3位を腰痛、肩こり、関節痛が占め、さらにこの3大整形外科的愁訴が加齢とともに増加することが高齢者の日常生活に大きく影響を及ぼしている。さらに慢性痛の有病率が15%を超え、原因不明で治療困難な運動器疾患として認識のうえで、薬物や理学療法による対症療法が漫然と行われている現状を鑑みて、高齢者の慢性疼痛に対する取組みは国家的規模で行っていく必要性が感じられる。しかし高齢者の日常生活動作に大きな影響を与える慢性疼痛の原因究明を画像及び機能診断の発達した医学において今以上に臨床的に見出される可能性は低い、これら慢性疼痛の原因を究明すべくバイオバンキングの手法を基にゲノム解析が世界的に行われている。疼痛領域に於いては欧州では慢性腰痛、坐骨神経痛、糖尿病性末梢神経障害などの疾患がデータベース化され研究が進められているが、これらの疼痛性疾患においてはheterogeneousな疼痛や原因の明らかな疼痛など一部の慢性疼痛におけるゲノム解析の結果から遺伝的素因の関与が示されたに過ぎない。運動器疾患専門医の診断を基盤とした「非特異的」慢性疼痛については着手されておらず、疼痛部位別に種々の慢性疼痛患者検体を、ゲノム解析を網羅的に行っていくシステムを我が国から発信すべく本研究を立案した。

整形外科診療において各領域専門医の判断のもと、理学所見及び画像所見で医学的に説明できない慢性的な頸部痛、腰痛、膝関節痛に焦点を当て、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) を網羅的に行うことにより、各疼痛疾患に特異的または共通する遺伝子多型 (SNPs) の検出を試みる。本研究は非特異的疼痛を診断する整形外科各種専門医、GWAS 解析を施設内で遂行するメディカルゲノムセンター、パスウェイ解析から臨床的橋渡しを行う運動疾患研究部、健常人データを供与可能な老年学・社会科学研究センターから成り、国立長寿医療研究センターとしての特徴を十二分に生かした基礎臨床研究課題である。将来的には多施設による非特異的慢性疼痛コホートを全国的に展開し、本研究で基盤としたデータベースを発展させ、ポストゲノム解析及び国内多施設研究による競争的資金獲得のための preliminary な研究課題でもある。

B. 研究方法

整形外科各専門医 (脊椎及び関節疾患) による診察により診断した以下の 65 歳以上の非特異的慢性疼痛、すなわち理学所見及び画像所見で疼痛発生を説明できない慢性疼痛患者を対象として、書類による患者同意のもとバイオバンク登録を行い、メディカルゲノムセンターで遺伝子解析を行うべくデータベースとして蓄積した。

1. 慢性腰痛 (CLBP) : 3 ヶ月以上持続する腰痛があり、鎮痛剤 (NSAIDs、オピオイドを

含む)により効果が不十分な患者。単純レントゲンと腰椎 MRI 画像を必須とし、愁訴としての腰痛を説明する所見が見出せないことを条件とする。椎体骨折、感染、腫瘍(骨、脊髄腫瘍を含む)、高度脊柱変形(10°以上の腰椎後弯および側弯)、腰椎分離症、II 度以上の腰椎変性すべり症、悪性腫瘍の既往、交通外傷及び労災事故による補償中の患者は除外する。

2. 慢性頸部痛 (CP) : 3 ヶ月以上持続する頸部痛があり、鎮痛剤 (NSAIDs、オピオイドを含む)により効果が不十分な患者。単純レントゲンと頸椎 MRI 画像を必須とし、愁訴としての腰痛を説明する所見が見出せないことを条件とする。椎体骨折、感染、腫瘍(骨、脊髄腫瘍を含む)、10 度以上の頸椎後弯、悪性腫瘍の既往、交通外傷及び労災事故による補償中の患者は除外する。
3. 慢性膝関節痛 (CKP) : 3 ヶ月以上持続する膝関節痛があり、鎮痛剤 (NSAIDs、オピオイドを含む)により効果が不十分な患者。単純レントゲン上、K-L 分類 II 度未満で、愁訴としての膝関節痛を説明する所見が見出せないことを条件とする。悪性腫瘍の既往、交通外傷及び労災事故による補償中の患者は除外する。人口膝関節置換術後 1 年以上経過している患者及び関節リウマチ治療寛解をデータ上示す患者も含む。

3 群の慢性疼痛における臨床的比較をするとともに、3 群共通の検討項目として、全身二重エネルギー吸収法 (DXA 法) による骨、筋、脂肪を含む体組成、立位単純 X 線における全脊椎矢状面アライメント評価とし、慢性腰痛では腰椎 MRI における体幹筋面積 (L1/2 および L4/5 高位) および腰椎変性 (Modic 分類、Pfarrmann 分類)、慢性頸部痛では頸椎側面機能写像による頸椎可動域、慢性膝関節痛では単純膝関節 X 線像で評価した Kellgren-Lawrence (K-L) 分類の評価をそれぞれ追加した。

骨密度評価は L2-4 における bone marrow density (BMD)、young adult mean (YAM)、T-score で行い、骨格筋量評価は上下肢骨格筋量および身長の一乗で除した skeletal muscle mass index (SMI)で、脂肪量評価は上下肢脂肪量および体脂肪率で行った。

3 群に共通な全脊椎矢状面アライメント評価項目は、以下の如くである。

- ・ 腰椎前弯角 (lumbar lordosis; LL)
- ・ 全骨傾斜角 (sacral slope; SS)
- ・ 胸椎後弯角 (thoracic kyphosis; TK)
- ・ Sagittal vertical axis (SVA)
- ・ 骨盤傾斜角 (pelvic tilt; PT)
- ・ 第一胸椎傾斜角 (T1 tilt)
- ・ 骨盤固有角 (pelvic incidence; PI)
- ・ 頸椎前弯角 (C2-7 cervical lordosis; C2-7 CL)
- ・ 頸椎 SVA (C2-7 SVA)

また対照群として、上記慢性疼痛を有さない 65 歳以上の高齢者で、上記 3 疼痛群の共通項目である全身 DXA、全脊椎立位矢状面アライメント評価が可能である症例を電子カルテ上から抽出した。(NCP 群)

各慢性疼痛群、非慢性疼痛群ともに体組成に関する 1 年間の縦断的評価を全身 DXA で行った。

統計学的評価は各慢性疼痛群と NCP 群との 2 群比較にて行った。

また、整形外科において非特異的慢性疼痛と診断されたバイオバンク登録の 327 症例と、対照群として住民コホート（島田プロジェクト）において疼痛なしの 5,592 例の計 5,919 例を解析対象とした。そのうち、品質不良、同意撤回等で 75 例が除外され、疼痛群 325 例、対照群 5,519 例の計 5,844 例とした。そのうちゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study, GWAS) に、疼痛群 250 例、対照群 4,500 例の計 4,750 例、また検証用に疼痛群 75 例、対照群 1,019 例の計 1,094 例を用いることとした。タイピングは、Asian Screening Array（イルミナ社）を用い、NCGG の 5.6K reference panel を用い、Eagle v2.4.1 および Minimac4 によりインピュテーションを行った。サンプル QC とマーカー QC を行い、GWAS では性別、年齢を共変量とすることで補正を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会の承認（No. 1229「高齢者における非特異的慢性疼痛の病態解明のための遺伝子解析」）を受け、研究実施の情報公開を行った上で遂行した。本研究参加においては、臨床研究では必要なデータはすべて保険診療内で行われた既存情報のみを取り扱うものであり、個別のインフォームド・コンセントの取得は行わず、「人を対象とする医学系研究実施についてのお知らせ」を公開することにより、対象者に研究実施について同意しないこと及び同意を撤回する機会（オプトアウト）を設けた。ゲノム解析においては全例書面による同意を得て行った。

C. 研究結果

臨床研究では、3 年間の研究期間内において計 507 名のデータ取得（慢性腰痛 351 名、慢性頸部痛 77 名、慢性膝関節痛 79 名）を行い得た。対照としての NCP 群は骨粗鬆症患者が中心となったが 360 名のデータを収集し得た。

4 群における年齢、性別、BMI を表 1 に示す。非慢性疼痛では慢性腰痛と慢性頸部痛にとって有意に女性が多い結果であったが、身長、体重、BMI では有意差を認めなかった。他部位疼痛との重複は慢性腰痛で 96 例（27.4%）であったのに対し、慢性頸部痛では 55 例（71.4%）、慢性膝関節痛では 65 例（82.3%）と有意に多く（いずれも $p < 0.001$ ）、慢性頸部痛及び膝関節痛ではほとんどの例で腰痛の合併を有していた。

次に 4 群における体組成データを表 2 に示す。対照群では全身 DXA が行われていることが

条件となることから骨粗鬆症患者が必然的に多くなり、いずれの慢性疼痛群と比較しても有意な骨密度低下を認めた。骨格筋量では慢性頸部痛以外は対照群との有意差は認めず、慢性腰痛、慢性膝関節痛とも骨粗鬆症患者に相当する骨格筋量であった。脂肪量、体脂肪率では対照群と有意差を認めなかった。

各慢性疼痛群および対照群である非慢性疼痛において、1年間経時的に経過を追えたのは、慢性疼痛群 424 例（慢性腰痛 293 例、慢性頸部痛 65 例、慢性膝関節痛 66 例）、対照群 315 例であった。症例数不十分であった慢性頸部痛と慢性膝関節痛を除き、慢性腰痛の症例につき体組成データを縦断的に解析し対照群と比較した。骨密度および四肢脂肪量の経時変化では慢性腰痛での有意な減少は対照群との比較では認められなかったが、四肢骨格筋量は慢性腰痛で有意な減少を認めた。骨格筋指数 (SMI) は身長を経時的変化もあり両群間で有意差を認めなかった。慢性腰痛患者における 1 年間の骨格筋量減少は平均 172.1g (0.77%に相当) であった。

また骨格筋量の減少を反映して、脊椎アライメント変化においても慢性腰痛では対照群と比較して有意な thoracic kyphosis (TK)の減少と sagittal vertical axis (SVA)および pelvic tilt (PT)の増加を認めた。

ゲノム解析では、非特異性慢性疼痛症例 (327 例) および対照例 (5,592 例) の計 5,919 例を登録、そのうち GWAS 用に疼痛群 250 例、対照群 4,500 例の計 4,750 例を用いることとした。Call rate, Sex check のデータレベルの QC により、疼痛群 243 例、対照群 4,484 例の計 4,727 例、また、タイピングデータに基づく血縁性や主成分分析による遺伝的背景、minor allele frequency (MAF)、コントロール群の Hardy-Weinberg 平衡などの基準値による quality check (QC)にて、最終的に疼痛群 239 例、対照群 4,319 例の計 4,558 例について、8,085,065 SNPs について GWAS を行った。

GWAS では、genome-wide significance の目安となる p 値が 5×10^{-8} 未満となる座位の特定には至らなかったが、関連性を示す p 値 1×10^{-6} 未満を示す座位は 19 ヶ所検出された。

GWAS により検出した 19 座位について、replication セット (疼痛群 73 例、対照群 1,016 例の計 1,089 例) により検証したところ、6 座位に GWAS データセットと replication データセットで同一の頻度差異の方向性が認められた。

7 番染色体の *KIAA1324L* 座位、19 番染色体の *LIG1* 座位、12 番染色体の *NAV3* 座位においては、GWAS データセットおよび replication データセットの統合データセットでもそれぞれ P 値が、 7.0×10^{-7} (OR, 3.625; 95%CI, 2.18-6.03)、 7.7×10^{-7} (OR, 2.68; 95%CI, 1.81-3.97)、 4.7×10^{-6} (OR, 3.26; 95%CI, 1.97-5.41) と一定の相関が認められた。

D. 考察と結論

本研究は加齢とともに増加する慢性疼痛の病態解明を目的とした前向き臨床研究及びゲノム解析を中心とした基礎研究である。加齢に伴う疼痛感受性の機序解明を主たる目的としているため、対象疾患である高齢者の慢性疼痛を原因となる病変の存在しない非特異的

慢性腰痛とし、在籍する整形外科における脊椎および関節外科専門医の診断により行われた臨床診断によるレジストレーションによる臨床研究を基盤とし、慢性疼痛を有さない対照群のゲノム提供を社会科学研究所によるバイオバンクデータを用い、運動器疾患研究部及びメディカルゲノムセンターによるゲノム解析など、国立長寿医療研究センターの特徴を最大限生かした基盤研究である。高齢者に特化した慢性疼痛関連の患者レジストリは全国的にも例がなく、加齢に伴う疼痛発生機序の病態解明が期待できる。

3年間の症例蓄積は、慢性頸部痛と膝関節痛については想定外に少なく予定症例数を下回ったが、慢性腰痛では予定通り症例登録が行われた。頸部痛と膝関節痛は臨床上で多くみられる症候であるが、非特異性を条件に入れることで変形性頸椎症や変形性関節症といった疾患による慢性疼痛が多いことが逆に浮き彫りとなった。また慢性頸部痛や膝関節痛は腰痛を伴うことが多く、高齢者の非特異的慢性疼痛は腰痛を中心に疼痛感受性が形成されると推測された。高齢者慢性疼痛患者の体組成についての研究報告は、2017年の当センターから高齢者慢性腰痛患者において骨格筋量減少が認められることを報告して以来、いわゆるサルコペニアと腰痛の関連に関する研究報告が散見される。本研究における対照群は体組成の経時的変化を中心とした設定であったことから、骨粗鬆症患者を中心としたデータ収集となったため骨格筋量における有意差は認められなかったが、骨密度が保たれているにも関わらず骨粗鬆症患者と同等の骨格筋量であり、慢性疼痛と骨格筋量の関連が明らかであった。このことを裏付けるデータとして、高齢者の慢性腰痛患者では経時的にみた年間の骨格筋量が有意に減少していたことは新たな知見である。骨格筋量の減少は脊椎矢状面アライメント異常を惹起することは明白な事実であり、加齢に伴う骨格筋減少が脊椎における慢性的な痛みを引き起こす機序として脊椎アライメント変化が介在することを示す重要な研究結果と言える。この後、さらに本研究を発展させ、骨格筋量減少を伴う高齢者慢性疼痛に対する治療を考案していきたいと考える。

ゲノム解析では、世界に先駆けて高い診断精度をもとにして非特異的慢性疼痛の GWAS を行い、ゲノムワイド水準の目安には至らぬものの、6 遺伝子座位を相関遺伝子座として同定した。*KIAA1324L* は、別名 *ELAPOR2* (endosome-lysosome associated apoptosis and autophagy regulator family member 2) としてデータベースに登録されており、中枢神経系での遺伝子発現が高く、BMP シグナル伝達との関連が報告されている。BMP シグナルは侵害受容ニューロンの機能制御に関わっていることが報告されている。最近、スウェーデンの双生児コホートから関節置換手術で再手術となった症例の GWAS で *ELAPOR2* の遺伝子座がゲノムワイド水準に達する相関を示すことが報告された (Anders et al., 2022)。再手術例の多くは無菌性の緩みによるものと考えられ、関節支持組織の脆弱性が一因となっている。*LIG1* は染色体 DNA の複製において機能するが、疼痛との関連は未知である。*NAV3* (neuron navigator 3) も中枢神経系での遺伝子発現が高く、ATPase 活性を示すドメイン構造を有し、炎症との関連も示唆されている。また、この遺伝子座については、最近、手術後慢性疼痛についての GWAS でゲノムワイド水準には達していないものの、相関

が見出されている (van Reji et al., 2020)。 *KIAA1324L* および *NAV3* 遺伝子座については直接的な関与を示していないものの、疼痛との関与、さらに下行性疼痛制御系に関与する可能性が考えられる。一方で、本研究は **preliminary** であり、今回の結果は各遺伝子座位の SNPs の MAF が高く無いことや解析症例数が多く無いことが **limitation** として挙げられる。コロナ禍もあり症例数の追加が制限されたこと、また、対照群には疼痛群に転帰した例もあり、今後、症例数の拡張や対照群の選択を検討することにより、ゲノム情報が病態解明の糸口になる可能性が示された。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2019年度

- 1) 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.
- 2) 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, Yudo Hachiya, Yuji Matsubara, Mitsuhiro Kamiya, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. Clin Neurol Neurosurg. 177; 97-100, 2019.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.* 37(3);133-137, 2020.
- 8) 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, 2020.
 - 9) 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.* 23(2): 149-152, 2020.
 - 10) 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* 2;753-758, 2020.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 腰痛とサルコペニア. 酒井義人. *CLINICAL REHABILITATION* Vol.29(5);441-448, 2020.
 - 17) Deficiency of sphingomyelin synthase 1 but not sphingomyelin synthase 2 reduces bone formation due to impaired osteoblast mineralization. Matsumoto G, Hashizume C, Watanabe K, Taniguchi M, Okazaki T. *Mol. Med.* 25:56, 2019.
 - 18) A recurrent *PJAI* variant in trigonocephaly and neurodevelopmental disorders. Suzuki T, Suzuki T, Raveau M, Miyake N, Sudo G, Tsurusaki Y, Watanabe T, Sugaya Y, Tsukasa T, Mazaki E, Shimohara A, Kushima I, Aleksic B, Shiino T, Toyota T, Iwayama Y, Nakaoka K, Ohmori I, Sasaki A, Watanabe K, Hirose S, Laneko S, Inoue Y, Yoshikawa T, Ozaki T, Kano M, Shimoji T, Matsumoto N, Yamakawa K. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 7(7); 1117-1131, 2020.
 - 19) Pain characteristics and incidence of functional disability among community-dwelling older adults. Makino K, Lee S, Bae S, Jung S, Shinkai Y, Chiba I, Shimada H. *PLoS One*, 14(4): e0215467, 2019.
 - 20) Prevalence of Psychological Frailty in Japan: NCGG-SGS as a Japanese National Cohort Study. Shimada H, Lee S, Doi T, Bae S, Tsutsumimoto K, Arai H. *J Clin Med*, 8(10), 2019.

2020年度

- 1) Surgical results in older patients with lumbar spinal stenosis according to gait speed in relation to the diagnosis for sarcopenia. Yoshihito Sakai, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Keisuke Tomita, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida. J Orthop Surg. 28(2); 1-8, 2020
- 2) Trends in Reoperation for Surgical Site Infection after Spinal Surgery with Instrumentation in a Multicenter Study. Kazuyoshi Kobayashi, Shiro Imagama, Kei Ando, Hiroaki Nakashima, Fumihiko Kato, Koji Sato, Tokumi Kanemura, Yuji Matsubara, Hisatake Yoshihara, Atsuhiko Hirasawa, Masao Deguchi, Ryuichi Shinjo, Yoshihito Sakai, Hidenori Inoue, Naoki Ishiguro. Spine 45(20):1459-1466, 2020.
- 3) Evaluation of the association between neck pain and the trapezius muscles in patients with cervical myelopathy using motor evoked potential: A retrospective study. Sadayuki Ito, Yoshihito Sakai, Atsushi Harada, Kei Ando, Kazuyoshi Kobayashi, Hiroaki Nakashima, Masaaki Machino, Shunsuke Kambara, Taro Inoue, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. Asian Spine J. 15(5); 604-610, 2021.
- 4) Seasonal variation in incidence and causal organism of surgical site infection after PLIF/TLIF surgery: A multicenter study. Kazuyoshi Kobayashi, Kei Ando, Fumihiko Kato, Tokumi Kanemura, Koji Sato, Yudo Hachiya, Yuji Matsubara, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. J Orthop Sci. 26(4):555-559, 2021.
- 5) Evaluation method of immediate effect of local vibratory stimulation on proprioceptive control strategy: A pilot study. Yohei Ito, Keitaro Kawai, Yoshifumi Morita, Tadashi Ito, Kazunori Yamazaki, Yoshiji Kato, Yoshihito Sakai. Electronics 10; 341, 2021.
- 6) Postural sway in older patients with sagittal imbalance and young adults during local vibratory proprioceptive stimulation. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Kazunori Yamazaki, Yohei Ito, Keitaro Kawai, Yoshiji Kato, Hideshi Sugiura, Yoshifumi Morita. Healthcare 9; 210, 2021.
- 7) Low muscle mass affect hip fracture treatment outcomes in older individuals: a single-institution case-control study. Hiroki Iida, Taisuke Seki, Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Matsui, Shiro Imagama. BMC Musculoskelet Disord 22(1); 259, 2021.
- 8) Association between trunk muscle strength and fall risk in older men and women with lumbar spondylosis. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Hideshi Sugiura, Keitaro Kawai, Yoshifumi Morita, Kazunori Yamazaki. Healthcare 9; 521; 2021.
- 9) 酒井義人. 腰痛とサルコペニア. CLINICAL REHABILITATION Vol.29(5);441-448, 2020.
- 10) 酒井義人. 老化と脊椎疾患. 東海脊椎外科 Vol.34, 9-15, 2020.
- 11) 酒井義人. サルコペニアと腰痛. Loco Cure Vol.6 No.2. p14-20, 2020.
- 12) 酒井義人. 「腰痛とロコモ」を広い視野から俯瞰する Loco Cure Vol.6 No.2. p1-8, 2020.
- 13) 酒井義人. 慢性疼痛に影響を与える可能性のある高齢者の身体的特徴 PROGRESS IN MEDICINE Vol.40 No.8, p805-810, 2020.

2021年度

- 1) Proprioception and Geriatric Low Back Pain. Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Naoaki Osada, Takaya Sugiura, Yoshifumi Morita, Keitaro Kawai, Tadashi Ito, Kazunori Yamazaki. Spine Surg Relat Res. 2022 In press.
- 2) Bisphosphonate treatment is associated with decreased mortality rates in patients after osteoporotic vertebral fracture. Hiroki Iida, Yoshihito Sakai, Taisuke Seki, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Shiro Imagama. Osteoporos Int. 2022 In press.
- 3) Clinical characteristics of geriatric patients with non-specific chronic low back pain. Yoshihito Sakai, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida, Ken Watanabe. Sci. Rep. 12(1); 1286, 2022.
- 4) Elevated red blood cell distribution width is associated with poor outcome in osteoporotic vertebral fracture. Yoshihito Sakai, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Iida, Akira Katsumi. J Bone Miner Metab. 39(6);1048-1057, 2021.
- 5) Clinical features and prognostic factors in spinal meningioma surgery from a multicenter study. Kazuyoshi Kobayashi, Kei Ando, Tomohiro Matsumoto, Koji Sato, Fumihiko Kato, Tokumi Kanemura, Hisatake Yoshihara, Yoshihito Sakai, Atsuhiko Hirasawa, Hiroaki Nakashima, Shiro Imagama. Sci Rep. 11(1):11630, 2021.
- 6) 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 富田桂介. 高齢者における非特異的慢性腰痛の身体学的特徴. J Spine Res. 12; 686-693, 2021.
- 7) 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 富田桂介. 高齢者の慢性疼痛における老化機序. J Spine Res. 12; 800-807, 2021.
- 8) 酒井義人 渡邊 剛. 超高齢社会における運動器疾患のサルコペニア対策 Rehabilitation Medicine Vol.58, 515-620, 2021.
- 9) 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 小澤悠人 森田良文 伊藤陽平 河合佳太郎 伊藤 忠 山崎一徳. 高齢者の腰痛と固有感覚. 日本運動器疼痛学会誌 13:103-113, 2021.
- 10) 酒井義人 老年症候群 慢性疼痛. 老年医療グリーンブック. 中外医学社 p77-79, 2021.
- 11) Fujii Y, Taniguchi M, Nagaya S, Ueda Y, Hashizume C, Watanabe K, Takeya H, Kosaka T, Okazaki T. A novel mechanism of thrombocytopenia by PS exposure through TMEM16F in sphingomyelin synthase 1 deficiency. Blood Adv. 5, 4265-4277, 2021.

2. 学会発表

2019年度

- 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) 牧野圭太郎、李相侖、裴成琄、新海陽平、千葉一平、片山脩、原田健次、島田裕之. 疼痛に よる活動制限と抑うつ傾向の合併が認知症発症に及ぼす影響：3 年間の縦断研究. 第 9 回日本認知症予防学会学術集会, 名古屋市, 2019 年 10 月 19 日. 口述発表.
- 2020年度
- 1) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、飯田浩貴. 高齢者の固有感覚機 能と腰痛（シンポジウム）第 93 回日本整形外科学会学術集会 2020.6. 福岡（Web 開催）
 - 2) 酒井義人. サルコペニアと脊椎疾患（教育研修講演）第 93 回日本整形外科学会学術集会 2020.6. 福岡（Web 開催）
 - 3) 酒井義人、渡邊 剛. 高齢者骨粗鬆症性椎体骨折に対する積極的保存治療における予後 予測因子の検討. 第 57 回日本リハビリテーション医学会 2020.8.20. 京都
 - 4) 酒井義人. 高齢者に多い脊椎疾患と慢性疼痛対策における展望（教育研修講演）第 62 回 日本老年医学会 2020.8.6. 東京
 - 5) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介. 高齢者における非特異的慢性腰痛の臨床的 特徴. 第 49 回日本脊椎脊髄病学会 2020.9.17. 神戸
 - 6) 酒井義人、渡邊 剛、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、森田良文、山崎一徳、伊藤 忠. 振動刺激に対する呼応を応用した固有感覚機能診断と転倒リスク. 第 7 回日本転倒予防 学会 2020.10.10-11. 東京（Web 開催）
 - 7) 酒井義人、若尾典充、松井寛樹、富田桂介、渡邊 剛、渡辺 研. 高齢者の慢性腰痛に おける老化機序の関与. 第 28 回日本腰痛学会 2020.10.30-31. 札幌（Web 開催）
 - 8) 酒井義人、森田良文、山崎一徳、伊藤 忠. 高齢者の腰痛に対する proprioceptive approach （シンポジウム）第 13 回日本運動器疼痛学会 2020.11.28-29. 新潟（Web 開催）

- 9) 酒井義人. 骨格筋と頸部痛 第 15 回 NSG 頸椎セミナー 2021.2.20. 名古屋 (web 講演)
- 10) 酒井義人. 老化と慢性疼痛－高齢者治療におけるトータルケア－ 大府市・東浦町学術 web 講演会 2021.3.11. 名古屋 (web 講演)
- 11) 酒井義人. 高齢者の腰痛と老化 愛知県理学療法士講習会 2021.3.28. 名古屋 (web 講演)

2021年度

- 1) 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 富田桂介 小澤悠人. 高齢者の非特異的慢性疼痛における体組成の解析 (優秀ポスター候補) 第 94 回日本整形外科学会学術集会 2021.6. 東京 (Web 開催)
- 2) 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 富田桂介. 骨格筋と脂肪量で評価したサルコペニアと高齢者の慢性腰痛における脊椎アライメント. 第 50 回日本脊椎脊髄病学会 2021.5. 京都 (Web 開催)
- 3) 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹. 高齢者の非特異的慢性疼痛におけるサルコペニア. 第 63 回日本老年医学会 2021.6. 名古屋 (Web 開催)
- 4) 酒井義人. 老年学からみた腰痛とサルコペニア (教育研修講演) 第 29 回日本腰痛学会 2021.10.23. 東京
- 5) 酒井義人. 筋性腰痛のメカニズム (シンポジウム) 第 36 回日本整形外科学会基礎学術集会 2021.10.14.-15. 伊勢
- 6) 酒井義人. 高齢者の老化と慢性疼痛 (モーニングセミナー) 第 30 回日本脊椎インストゥルメンテーション学会 2021.10.1.-2. 名古屋
- 7) 酒井義人. 高齢者の老化と慢性疼痛 高齢者疼痛トータルケアセミナー 2022.2.22. 埼玉 (Web)
- 8) 酒井義人. 老化に伴う高齢者の慢性疼痛 痛みを考える会 in 吉南 2022.3.30. 山口 (Web)

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