

長寿医療研究開発費 2022年度 総括研究報告

老年症候群における血液学的老化の研究 (22-10)

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

【背景】

1) 貧血はWHO基準では男性でヘモグロビン(Hb)<13.0g/dl、女性でHb<12.0g/dlと定義され、海外の報告では65歳以上の21.1%、80、90歳以上でそれぞれ30.7%、37.0%がこの基準で貧血と診断される。その一方で本邦における貧血の基準値は報告されていない。高齢者の貧血はフレイル、転倒、認知力低下、うつ状態、死亡率等との関連が報告されており、その病態像把握・治療的介入は超高齢化の進む日本において急務である。高齢者における貧血の原因は栄養性、慢性炎症、骨髄異形成症候

群（MDS）等の造血器疾患等が挙げられるが、約1/3がその何れにも該当しない原因不明貧血(unexplained anemia of elderly, UAE)とされている。近年MDSにおいて高頻度に認められる *DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1*等の変異が健常高齢者に認められることが報告された。この病態はCHIP(clonal hematopoiesis of indeterminate potential：未確定の潜在能を持つクローン性造血)と呼ばれる。CHIP関連遺伝子変異は造血幹細胞のみならず顆粒球、単球、リンパ球にもみられ、動脈硬化性疾患など慢性炎症を伴う種々の疾患の発症率に関連があることが報告されつつある。本邦の原因不明貧血におけるこれらのCHIP関連遺伝子変異の頻度は不明であり、また変異と併存疾患発症率についても未報告である。

2) 赤血球容積分布幅（red blood cell distribution width: RDW）は赤血球の不均一性を示す指標であり慢性炎症、酸化ストレスのサロゲート（代用）マーカーである。高RDWとがん患者の生存期間等との関連が報告されているが運動器疾患を含む老年症候群の予後との関連に関する報告は少ない。RDWの包括的な老化指標としての可能性の追求は重要な研究課題である。

3) 高齢者は、がん自体あるいはがんの治療によって骨・関節・筋肉・などの運動器障害により移動機能が低下することが報告されている。高齢がん患者は多様性に富むため暦年齢以外に高齢者機能評価（Geriatric Assessment: GA）ツールが提唱されている。GAツールを用いて脆弱性を評価し、血液疾患の治療前の背景因子によって

治療後の身体機能低下が予測できるかという疑問の追求が急務である。

4) 血友病は血液凝固第VIII因子または第IX因子の遺伝子異常による血液凝固異常症である。血液凝固因子製剤の進歩や在宅自己注射療法の普及により血友病の生命予後は大きく改善し、平均寿命は一般男性と同等になっている。一方で加齢に伴い血友病関連合併症のみならず生活習慣病や悪性腫瘍等を発症する患者さんが増加している。海外の先行研究では高齢血友病患者では高血圧、骨粗鬆症が多い傾向にあるが、本邦での血友病患者の長期合併症に関する報告は乏しい。

これらの現状を踏まえて以下の臨床研究を計画した。

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

鴨下園子 国立長寿医療研究センター 血液内科部 医師

田村彰吾 北海道大学大学院保健科学研究院 准教授

名古屋大学医学部附属病院輸血部 客員研究員

安藤雄一 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 教授

A. 研究目的

① 高齢者貧血の病態に関する研究

A) NILS-LSA対象者における血球検査の基準値、貧血平均罹患率ならびに臨床的アウトカムに及ぼす影響調査：

【目的】本邦におけるHb等血球検査の基準値同定と罹患率推定

【方法】「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究(NILS-LSA)」第5次調査(2006年～2008年)に参加した40歳以上の男女のうち、解析に必要なデータに欠損のある者を除いた、40歳から88歳の2,419名を解析対象者とした。Hb基準値同定には、調査開始時に40歳以上の中高齢者のすべての参加者のうち現病歴(血液疾患、がん、腎臓病、糖尿病、子宮筋腫、子宮内膜症、甲状腺疾患)、薬剤治療(ステロイド、抗がん剤、鉄剤、ビタミンB12製剤)、検査値異常(クレアチニン高値、フェリチン低値、白血球高値、CRP高値)を除外した参加者を対象とした。性別、各年代(40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-79歳、>80歳)、全年代の血球検査(白血球数、赤血球数、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC、血小板数)を取得した。平均値±3SD以上の外れ値は除き、基準値(健常者集団の95%が含まれる範囲の下限)をパラメトリック法(m-1.96s)で求めた。全年代における基準値を元に各年代、全年代における貧血の罹患率を求めた。さらに生存期間、介護認定状況に対するCox比例ハザード

ド回帰を行い、貧血の臨床アウトカムに及ぼす影響を調査した。目的変数として死亡イベント、説明変数として年齢、BMI、教育年数、アルコール摂取の有無、現在の喫煙習慣の有無を使用した。統計解析にはEZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan)を用いた。

B) 高齢者貧血患者の前向き研究:

【目的】 UAEの原因についての内訳調査

【方法】 WHO基準(男性Hb<13.0g/dl、女性Hb<12.0g/dl)で貧血と診断され、原因が特定できない65歳以上の患者さんに文書による同意の後バイオバンク登録を行う。血清エリスロポエチン、テストステロン、hepcidin濃度、鉄マーカー（フェリチン・血清鉄・UIBC・Tsat）、ビタミン（ビタミンB12、葉酸）、微量元素銅、亜鉛、セレンウム）を測定し、UAEの内訳を調査する。当科の診療規模から100例の登録を目標とする。

C) 高齢者におけるCHIP変異の頻度と併存疾患との関連

【目的】 本邦の高齢者におけるCHIP関連遺伝子変異の頻度と、併存疾患との関連性について調査する。

【方法】 当センターバイオバンクに保存されている全ゲノムデータ3,700例を有する症例を対象とする。CHIP関連遺伝子変異の定義は複数の文献と米国国立衛生研研究所によるヒトゲノムバリエーションデータベース ClinVar <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/> から行った。日本人高齢者におけるCHIP関

連遺伝子頻度と、赤血球指数、併存疾患発症率との関連を調査する。

② 老年症候群におけるRDW(赤血球容積分布幅)の有用性に関する研究

【目的】 老化機序の関与により疾患重症度や治療抵抗性が助長されると考え、従来老年症候群としての病態概念の存在しなかった高齢者の運動器疾患において老化因子の策定を血液学的見地から行い、疾患治療および予後との関連を調査することを目的とする。

【方法】 65歳以上の高齢者の代表的な脊椎変性疾患である骨粗鬆症性椎体骨折、腰部脊柱管狭窄症、頸髄症、慢性疼痛の各疾患についての血液学的所見を後ろ向きに採取し、前向きに評価中である整形外科運動器疾患患者データベースと紐付けすることで、血液学的老化と運動器変性疾患治療との関連を疾患別に評価した。研究初年度は独立歩行から介助歩行に歩行能力が低下する因子としてRDWが関連するか検討する目的で、二重エネルギー吸収法（DXA）による体組成評価、全脊椎矢状面レントゲン像とRDW値の評価が可能であった運動器疾患につき分析を行った。

解析可能であったのは運動器疾患のない対照群425例（平均77.9歳、男性59.2%）、骨粗鬆症性椎体骨折687例（平均81.2歳、男性19.9%）、腰部脊柱管狭窄症324例（平均74.3歳、男性54.0%）、頸髄症167例（平均75.3歳、男性63.5%）、慢性疼痛482例（平均78.4歳、男性38.1%）の計2,083例である。各疾患治療後の歩行状態を独歩可能、独歩不可能（介助歩行または車椅子）の二群に分け、体組成、脊椎矢状面アライ

メント指標、血液学的評価につき比較し、ロジスティック回帰分析を行い運動器疾患により独立歩行が不可能になる因子の解析を行った。ロジスティック回帰分析では年齢、性別を調整した条件付き回帰分析を行い、 $p<0.01$ を有意差ありと判定した。多変量解析で有意差の認められた説明変数に対してROC解析を行い、各因子の独立歩行不可能となる閾値の解析を行った。統計解析にはEZRを用い、 $p<0.01$ を有意差ありとした。

③ 高齢者機能評価ツール、運動機能評価を用いた高齢者化学療法に関する観察研究

【目的】 高齢者血液がん・固形がん患者に対して、化学療法前後のGAツール、サルコペニア評価、運動機能評価、抗がん剤のgrade 3-4の有害事象、感染症等の合併症、在院日数、生存率との関連性を調査する。

【方法】 当センターを受診した高齢血液がん患者の治療開始前に以下の1)-4)の臨床情報を取得、治療後定期的にサルコペニア評価、EQ5D評価を行う。

- 1) 登録時基本情報：生年月日、性別、身長、体重、発症時年齢、使用中薬剤、喫煙歴、教育歴、血液生化学データ、血液マーカー
- 2) 既往歴：骨粗鬆症、高血圧、糖尿病、心疾患、高脂血症、悪性腫瘍
- 3) GAツール：G8(Geriatric 8)、IADL (Instrumental activities of daily Living) 、CCI (Charlson Comorbidity index) 、MINI-COG、MMSE、MNA(Mini Nutritional Assessment)、GDS(Geriatric Depression Scale)、EQ5D、居住状況、

CRASH score

- 4) サルコペニア評価：骨格筋量、歩行速度、握力
- 5) 保険適応内のリハビリテーション介入による運動機能評価
- 6) 同意取得時はバイオバンク登録を行う。
- 7) 同様に名古屋大学医学部附属病院において固形がんのGAツールの有効性について検討する。

④高齡血液凝固異常症における長期予後調査と遺伝子異常探索：

【目的】重症血友病における虚血性疾患の発症率は、凝固能が著明に低下していることから一般男性集団よりも低いとされるが、定期補充療法により40%以上の因子活性が維持できている時間が半減期延長型製剤の普及により増加し、バイスペシフィック抗体のような非凝固因子療法も行われるようになった現在、重症血友病患者においてもその発症率が上昇する可能性が考えられる。このため現在では加齢に伴う併存症が問題となっており、本研究では、出血症状の個人差、FVIII及びFIX遺伝子異常の性質、血管加齢性変化に与える影響の相互関係について検討を行う。

【方法】高齡血友病患者の血友病以外の健康状態調査を行い、生活習慣病、感染症、関節症、脳血管障害、悪性腫瘍の発症率の一般健常者との比較を行う。次年度以降はあわせて血液凝固異常症の遺伝的素因を明らかにする。

対象症例は成人先天性血友病A（HA）、B（HB）30歳以上、および65歳以上（約

45例) について検討を行った。比較対照として、H25年度に名古屋大学予防医学教室で行った日本多施設共同コホート研究より共同研究として、年齢一致対照群として150例に同様な評価を行った。誕生年、性別、体重、身長、人種、就業状況、アルコール量、喫煙、血友病重症度、治療薬名と使用方法、インヒビターの有無と免疫寛容療法の実施状況、関節障害の状況 (Gilbert score、HJHS、Target jointの有無、定期的な NSAIDの使用状況)、HIV感染/C型肝炎の状況、臓器移植歴、肝臓がんの有無、血圧、脈拍、治療中の高血圧、BMI、家族歴、その他合併症・既往歴・手術歴・服薬歴、血液検査(LDL、HDL、総コレステロール、中性脂肪、eGFR、尿蛋白、血尿、随時血糖、HbA1c)、入院の有無、入院の緊急性、入院の内容、日数。動脈硬化を反映する指標としてCAVI (Cardio Ankle Vascular Index) を測定した。

(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」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「臨床研究法」を遵守して行う。分析においては、参加者のデータをすべて集団的に解析し個々のデータの提示は行わず、個人のプライバシーの保護に努める。データはインターネットに接続しないコンピュータまたは記憶媒体

に保存した。以下の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、データ採取においては患者への口頭説明とホームページ上での同意撤回の機会（オプトアウト）を提供したうえで実施した。

- ・ NILS-LSA対象者における血球検査の基準値、貧血罹患率ならびに、その臨床的アウトカムに及ぼす影響（No.1580）

- ・ 老年症候群における血液学的老化の研究（No.1581）

- ・ 高齢者機能ツール、運動機能評価を用いた高齢者がん化学療法に関する研究（No.1632）

- ・ 高齢者運動器疾患における骨格筋量の縦断的評価と治療成績に及ぼす影響に関する研究（No.1124）

- ・ 高齢者運動器疾患における血液学的老化の評価（No.1688）

○進捗状況と今後のロードマップ

研究項目 (主任研究者・分担研究者)	研究 1 年目	研究 2 年目	研究 3 年目
申請時のロードマップ			
倫理審査承認	⇒		
患者リクルートおよびBaselineデータ取得	⇒		
追跡データ取得		⇒	
データ取りまとめ			⇒
進捗状況と今後のロードマップ			
倫理審査承認	⇒		
患者リクルートおよびBaselineデータ取得		⇒	
追跡データ取得			⇒
データ取りまとめ			⇒

○今までの研究成果の概要

主任研究者 分担研究者		研究成果（概要）
勝見 章 (主任研究者)	研究 1 年目	UAE症例、血液がん症例集積とBB登録 対象者のバイオバンク登録 GA、サルコペニア評価 NILS-LSAにおける血球検査基準値の同定 各年代における貧血罹患率の推定 臨床的アウトカムに与える貧血の影響調査 全ゲノムデータによるCHIP変異調査と併存疾患発症 との関連調査
鴨下園子 (分担研究者)	研究 1 年目	UAE症例、血液がん症例集積とBB登録 GA、サルコペニア評価 リハビリテーション評価
酒井 義人 (分担研究者)	研究 1 年目	高齢者の運動機能評価 老化指標マーカー探索

田村 彰吾 (分担研究者)	研究 1 年目	高齢者血液凝固異常症における新規遺伝子異常探索
安藤 雄一 (分担研究者)	研究 1 年目	高齢がん患者対象者のGAツールの実施
松下 正 (分担研究者)	研究 1 年目	高齢血友病患者における長期予後調査

C. 研究結果

① 高齢者貧血の病態に関する研究：

A) NILS-LSA対象者における血球検査の基準値、貧血平均罹患率ならびに臨床的

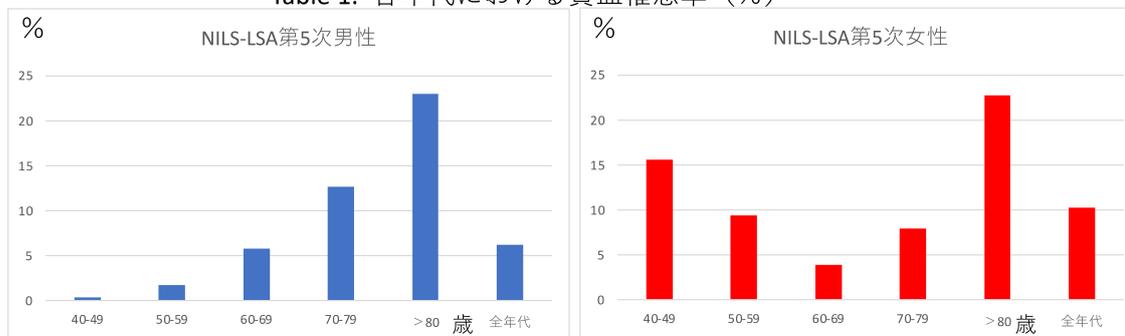
アウトカムに及ぼす影響調査：NILS-LSA第5次調査対象者2,419人（男性1,200

人、女性1,219人）のうち除外基準にあてはまらない男性923人、女性652人を対

象に、Hb基準値

をパラメトリ

Table 1. 各年代における貧血罹患率（%）



ック法で求めたところ男性ではHb13.5g/dl、女性ではHb12.0g/dlであった。こ

れはWHO基準（男性13.0、女性12.0）に比べ男性でやや高値であった。第5次

調査対象者2,419人（男性1,200人、女性1,219人）における貧血の罹患率をTable

1に示す。男性の貧血罹患率は全年代で6.25%、40-49歳、50-59歳、60-69歳、

70-79歳、80歳以上でそれぞれ0.4%、1.7%、5.8%、12.6%、23.3%で年齢と共

に明らかな上昇を認めた。女性の貧血罹患率は全年代で10.3%、40-49歳、50-59

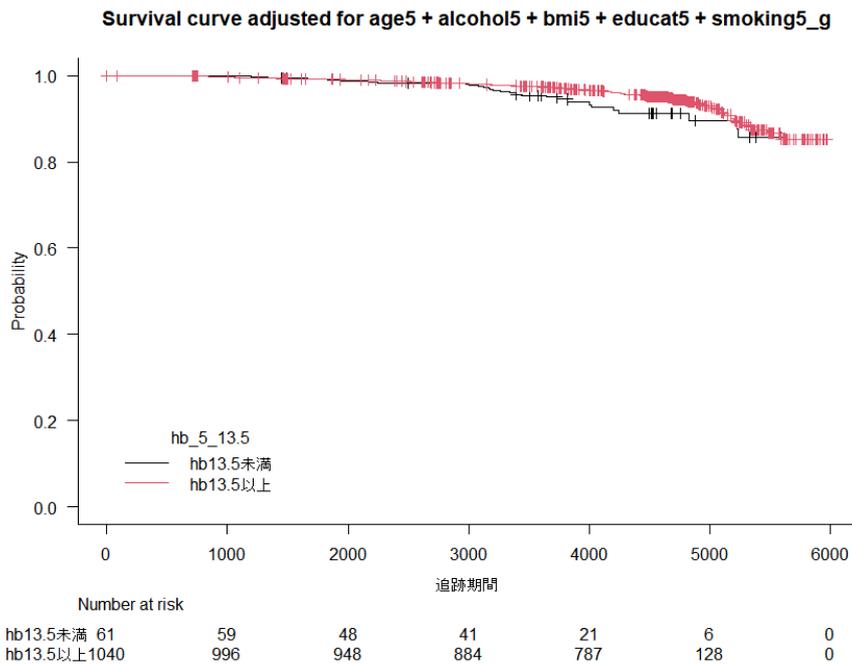
歳、60-69歳、70-79歳、80歳以上でそれぞれ15.6%、9.4%、3.9%、7.9%、22.7%

で二峰性分布を示し、80歳以上で急増していた。男性でHb13.5g/dl、女性で

Hb12.0g/dl未満に該当したのは男性5.8%、女性9.4%であった。生存期間に対するCox比例ハザード回帰を行ったところ、男性のみでHb値（ハザード比1.52、95%信頼区間1.03-2.24、 $p=0.35$ ）、喫煙習慣（ハザード比1.75、95%信頼区間1.24-2.46、 $p<0.002$ ）が死亡のリスクであることが明らかになった（図1）。

図 1 .生存期間に関するCox比例ハザード回帰

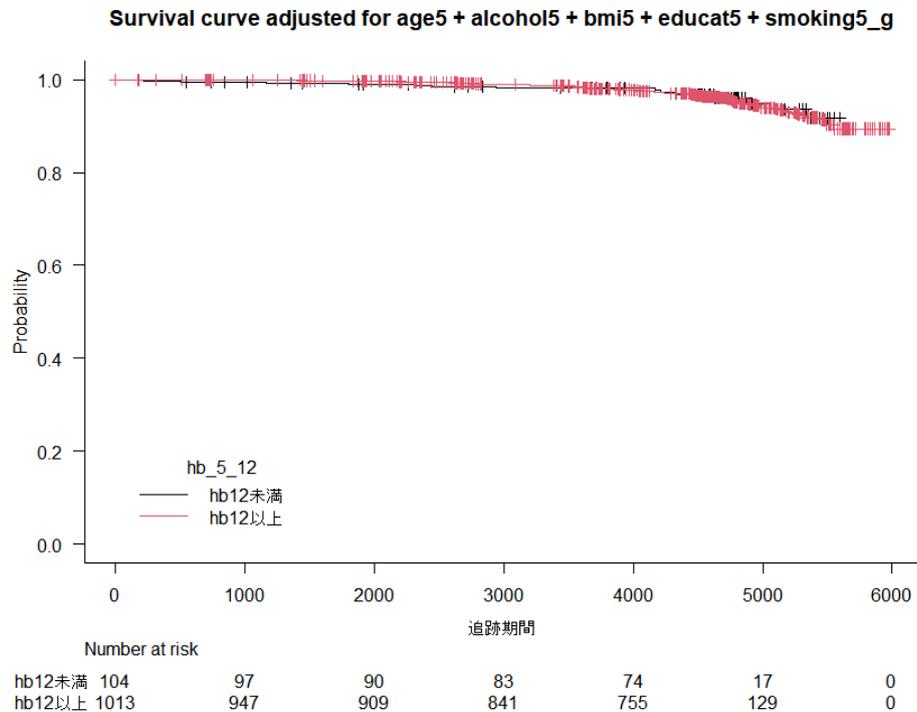
5thベースライン 男性



	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
age5	0.158991	1.172327	0.010946	14.525	< 2e-16 ***
alcohol5	0.005423	1.005438	0.004264	1.272	0.20346
bmi5	-0.00405	0.995963	0.0293	-0.138	0.89018
educat5	-0.04415	0.956809	0.026786	-1.648	0.09929 .
hb_5_13.5[T.hb13.5未満]	0.41664	1.516856	0.197724	2.107	0.0351 *
smoking5_g[T.喫煙あり]	0.557262	1.745886	0.175287	3.179	0.00148 **

	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P値
age5	1.172	1.147	1.198	0.0000
alcohol5	1.005	0.9971	1.014	0.2035
bmi5	0.996	0.9404	1.055	0.8902
educat5	0.9568	0.9079	1.008	0.0993
hb_5_13.5[T.hb13.5未満]	1.517	1.03	2.235	0.0351
smoking5_g[T.喫煙あり]	1.746	1.238	2.462	0.0015

5thベースライン 女性



	coef	exp(coef)	se(coef)	z	Pr(> z)
age5	0.13913	1.14927	0.01362	10.218	<2e-16***
alcohol5	-0.00307	0.99694	0.02447	-0.125	0.900
bmi5	0.0157	1.01582	0.03068	0.512	0.609
educat5	-0.03034	0.97012	0.04753	-0.638	0.523
hb_5_12[T.hb12未満]	0.03863	1.03938	0.28144	0.137	0.891
smoking5_g[T.喫煙あり]	-0.18244	0.83324	0.72549	-0.251	0.801

	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P値
age5	1.149	1.119	1.18	0.0000
alcohol5	0.9969	0.9502	1.046	0.9002
bmi5	1.016	0.9565	1.079	0.6088
educat5	0.9701	0.8838	1.065	0.5233
hb_5_12[T.hb12未満]	1.039	0.5987	1.804	0.8908
smoking5_g[T.喫煙あり]	0.8332	0.201	3.454	0.8015

今後さらに貧血の臨床的アウトカム（介護情報等）に及ぼす影響を調査予定である。

B) 高齢者貧血患者の前向き研究：当センターを受診した65歳以上のWHO基準(男性

Hb<13.0g/dl、女性Hb<12.0g/dl)での貧血と診断され病因が特定できない患者を104例登録した。このうち54例を文書による同意取得の上バイオバンク登録した。今後症例集積と血清学的解析を進めていく。

- C) 高齢者におけるCHIP変異の頻度と併存疾患との関連：先行文献によりCHIP関連変異として33遺伝子 (*DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53*, *SF3B1*, *PPMD1*, *SRSF2* など)、5,040バリエーションを選定した。当センターバイオバンクに保存されている全ゲノムデータ、臨床情報を利用して日本の高齢者におけるCHIP関連遺伝子変異頻度を調査中である。

② 老年症候群におけるRDW(赤血球容積分布幅)の有用性に関する研究

各運動器疾患治療後に独歩可能であった1,323例と不可能であった760例の間には年齢性別、RDW値を含め有意差を認める因子が多数認められた。歩行に關与すると考えられる因子のうち両群間で有意差を認めたものを説明変数とするロジスティック回帰分析 Crude model では年齢、BMI、RDW、骨格筋指数 (skeletal muscle mass index; SMI、kg/m²)、体幹前方移動の指標である sagittal vertical axis (SVA) の5因子が有意な因子であった。年齢、性別を各々調整した条件付きロジスティック回帰分析においても同様の結果であった。ロジスティック回帰分析で有意差の認められた6つの変数に対して行ったROC解析では、最もACUの高いものでも年齢の0.727であり、その閾値は81.0歳であった。RDWに対するAUCは0.593であり

その閾値は 14.0 であった。独歩不可能となる予測荷は複数の因子が交絡すると考え、ロジスティック回帰分析で有意差を認めた年齢、RDW、SMI、SVA を傾向スコア変数とする ROC 解析を行った。ロジスティック回帰分析で有意差を認めた BMI は VIF が 7.832 と高値であり SMI との多重共線性が疑われたため傾向スコア変数から除外した。4 つの傾向スコア変数に対する AUC は 0.768、specificity 0.78、sensitivity 0.64 であり、年齢、RDW、SMI、SVA で規定される因子により独立歩行不能になる予測が可能であると考えられた。

③ 高齢者機能評価ツール、運動機能評価を用いた高齢者化学療法に関する観察研究

研究：対象は、当センター血液内科を受診した 65 歳以上の血液がん患者とした。化学療法前後の GA ツール、サルコペニア評価、運動機能評価、老化指標マーカー候補の定量値などを測定し、抗がん剤の有害事象、合併症、在院日数、生存率との関連性を調査中である。現在までに悪性リンパ腫 75 例、多発性骨髄腫 21 例を集積しており、今後も症例集積を進めていく予定である。分担研究者の安藤による研究計画は名古屋大学生命倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：2022-0303）。今後、同意を得た高齢がん患者を対象に症例集積を進める。並行する観察研究として、高齢者ポリファーマシーの実態を明らかにするために、外来化学療法室でがん薬物療法を受けた高齢がん患者に対する処方の詳細を解析中である（承認番号：2022-0383）。

④ 高齢血液凝固異常症における長期予後調査と遺伝子異常探索：分担研究者の松下

により令和 4 年度は前年度に引き続き高齢者血友病症例の臨床データ収集を行った。令和 5 年度にかけてデータ収集継続と解析を実施する。現在松下らは本邦の主要な成人血友病診療施設と共同し、40 歳以上の血友病患者の前向き研究 (ADVANCE JAPAN) に自施設の重症患者における血液凝固パラメータ以外の一般的な疾患の様々な指標を登録中である (Nagao, ISTH 2022)。高血圧症について、有病の定義を投薬コントロール中及び診察時血圧 140/90、収縮期または拡張期どちらか片方が満たせば有病とした。H22 年度の 30 歳以上の日本人男性の 60%、女性の 45%が高血圧症と判定されている。血友病 AB 患者における高血圧有病率は 46%であった。登録終了時には年齢調整をしたうえで統計学的解析をおこなう。血友病 A および血友病 B 症例 114 例の CAVI(cardio ankle vascular index) 測定及び動脈硬化関連疾患の評価を行ない、非血友病対照群との比較を行なった。今後感染症、関節症の有病率についても比較検討していく。分担研究者の田村により血友病 A および B 症例の遺伝子バリエーションの探索を行っている。これまでに遺伝子解析を行った血友病患者 (保因者診断を含む) は、血友病 A で 254 症例、血友病 B で 92 症例であり、そのうち遺伝子解析時に 65 歳以上であった高齢者血友病と定義される症例は血友病 A で 16 例、血友病 B で 5 例であった。高齢者血友病 A で認められた遺伝子バリエーションと重症度は、p.Arg1800His (2 症例で同定、中等症 1 例

(FVIII:C 3.8%)、重症1例 (FVIII:C 0.8%)、p.Asp186Glu (3症例で同定、3例全例で軽症 (FVIII:C 16%, 11%, 31.9%))、p.Phe218Val (軽症 (FVIII:C 17%))、p.Cys573Gly (重症 (FVIII:C 0.8%))、p.Arg2169His (軽症 (FVIII:C 6.4%))、p.Gly498Arg (軽症 (FVIII:C 19%))、p.Ile1790del (重症 (FVIII:C 0.8%))、p.Thr314Ile (軽症 (FVIII:C 8.7%))、p.Arg612Cys (軽症 (FVIII:C 16.8%))、p.Glu1057Lys (軽症 (FVIII:C 20%))、p.Asp1260Glu (重症 (FVIII:C 0.8%))、p.Asp182Tyr (軽症 (FVIII:C 5.1%))、p.Ser308Leu (軽症 (FVIII:C 23.1%)) であった。また、高齢者血友病 B で認めた遺伝子バリエントと重症度は、p.Gly398Ser (中等症 (FIX:C 1%))、p.Gly427Arg (重症 (FIX:C <1%))、p.Arg191Cys (2症例で同定、2症例ともに中等症 (FIX:C 1%))、p.Arg191His (軽症 (FIX:C 5%)) であった。今後、解析症例数を増やし、高齢者血友病症例の遺伝子バリエントの傾向を検討していきたい。

D. 考察と結論

① 高齢者貧血の病態に関する研究

本邦において貧血の基準値は定まっていない。国際的な貧血の定義として50年以上前に提唱されたWHO基準 (男性でヘモグロビン値が13g/dL未満、女性で12g/dL未満)。本研究で地域住民の貧血基準値は男性でHb13.5g/dL、女性で12.0g/dLであることが明らかになった。男性でHb13.5g/dl、女性でHb12.0g/dl未満に該当したのは男性5.8%、女性9.4%であった。貧血はフレイル、認知機能低下、身体機能低下、うつ状

態との関連が報告されている。生存期間に対するCox比例ハザード回帰を行ったところ、男性のみでHb値（ハザード比1.52、95%信頼区間1.03-2.24、 $p=0.35$ ）、喫煙習慣（ハザード比1.75、95%信頼区間1.24-2.46、 $p<0.002$ ）が死亡のリスクであることが明らかになった。貧血の補正が上記のアウトカム予防に有益かどうかについては、コンセンサスが得られておらず、今後の研究課題と言える。また令和5年度は介護認定情報に対するCox比例ハザード回帰を行う予定である。

③ 老年症候群におけるRDW(赤血球容積分布幅)の有用性に関する研究

RDWが栄養状態を反映することから悪性腫瘍、重度心疾患や感染症などの予後予測としての臨床での使用が進められてきたが、anisocytosis（赤血球大小不同）の背景として加齢に伴う赤血球産生システムの破綻があり、その過程で慢性炎症および酸化ストレスの増加を伴うことから、死亡率と関連が提唱されるsystemic inflammation response index (SIRI) に関する指標としての応用が考えられている。（2021 Yihui）

またテロメア長との関連についての臨床研究も報告されており（2012 Kozlitina, 2019 Balistreri）、今後老化（senescence）との関連に関する研究報告も期待される。初年度においては運動器疾患全般における歩行予後、特に要介護の前兆とも言える独立歩行の限界、すなわち介助歩行の必要性に関連する臨床的因子の探索を行った。高齢者の運動器疾患に伴う歩行障害においては、年齢、栄養状態、骨格筋量、姿勢異常などの多因子の影響が含まれる一方で、RDWが高値であることも一因であることが多変量

解析で明らかとなった。傾向スコア変数を用いて独立歩行不能となる因子の解析で、年齢、骨格筋量、姿勢異常、RDW4因子の関連が明らかとなった。

④ 高齢者機能評価ツール、運動機能評価を用いた高齢者化学療法に関する観察研究

近年がん薬物療法は免疫チェックポイント阻害薬や新規分子標的治療薬など新たな治療薬が加わることで以前と比較して大きく変化している。したがって、高齢者機能評価において従来の指標や評価法をそのまま外挿できない場合も多い。さらに、適応拡大の根拠となる臨床試験は、非高齢者が試験対象の大半を占めるか、高齢者を対象とした臨床試験であっても比較的全身状態の良い患者のみが試験対象となっている。本研究により、高齢がん患者を対象にリアルワールドにおける副作用、長期投与の問題点などについて検討することは、老年腫瘍学の研究分野に新たな視点を見出すものと考ええる

⑤ 高齢血液凝固異常症における長期予後調査と遺伝子異常探索

分担研究者の松下が参加した日本人成人血友病711人のデータを収集した後ろ向き観察研究 (Nagao, A., Haemophilia 2019)の結果から、日本人成人血友病患者においては欧米と異なり虚血性疾患の既往歴を有する患者が非常に少なかった (2016年時点で0.3%)。オランダおよび英国で行われた多施設共同観察研究 (データ収集期間2009年から2011年) では709人中心血管疾患の累積発生率は6.9%、カナダの報告 (データ収集期間2000~2011年) では、血友病294人における虚血性疾患の発生率は重症で2%

で、台湾の国民健康保険データベース（データ収集期間1998年から2010年）では心血管イベントの累積発生率は一般集団のそれと有意な差がない。

高血圧では、我々の研究では130/85 mmHg以上を高血圧と定義した場合、一般男性（国民健康栄養調査から引用）よりも優位に高血圧の有病率が低いという、他国とは全く異なる結果が得られた。現在進行中の前向き研究にエントリーされた症例の生活習慣病に関連する背景を考察すると決して低い比率ではなく、今後最適治療の指標となる因子について明らかにし、日本における高齢者血友病の晩期併存疾患の予防的アプローチのための基礎的所見を入手していく。2022年度の間接報告時点において、初診時（遺伝子解析時）で65歳以上に該当する血友病Aおよび血友病Bの症例は、それぞれ6.3%と5.4%であった。それらの遺伝子バリエーションの内訳は、アミノ酸置換を認めるミスセンスバリエーションが高齢者血友病Aは93.7%、高齢者血友病Bは100%であった。また、初診時の高齢者血友病AおよびBの重症度分類は、血友病Aで重症25.0%（4例）、中等症6.3%（1例）、軽症68.7%（11例）であり、血友病Bでは重症20.0%（1例）、中等症60.0%（3例）、軽症20.0%（1例）であった。一般的に成人以降で初めて診断される血友病症例はミスセンスバリエーションに起因する中等症および軽症が多いと云われ、今回の解析結果はそれに矛盾しないものであった。一方、重症の高齢者血友病症例には、過去に血友病と診断を受けつつ高齢者になってから遺伝子解析を施行された症例が含まれている可能性があり、今後はその区別も含めて症例数を重ねる必

要がある。他方、これまでの当研究グループで遺伝子解析を実施した症例の大部分が非高齢者症例である。今後、これらの非高齢者症例が年齢を重ねて高齢者となっていく過程でどのような長期合併症を呈していくのかは興味深い点であり、前向きな研究題材として考えていきたい。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1: Suzuki N, Suzuki N, Kawaguchi Y, Okamoto S, Kanematsu T, Katsumi A, Suzuki A, Tamura S, Kojima T, Kiyoi H, Matsushita T. The usefulness of tranexamic acid for bleeding symptoms of chronic consumptive coagulopathy complicated by aortic disease: a single-institute, retrospective study of 14 patients. *Thromb J*. 2023 Jan 25;21(1):10. doi: 10.1186/s12959-022-00429-4. PMID: 36698142; PMCID: PMC9878879.
- 2: Okamoto S, Tamura S, Sanda N, Odaira K, Hayakawa Y, Mukaide M, Suzuki A, Kanematsu T, Hayakawa F, Katsumi A, Kiyoi H, Kojima T, Matsushita T, Suzuki N. VWF-Gly2752Ser, a novel non-cysteine substitution variant in the CK domain, exhibits severe secretory impairment by hampering C-terminal dimer formation. *J Thromb Haemost*. 2022 Aug;20(8):1784-1796. doi: 10.1111/jth.15746. Epub 2022 May 22. PMID: 35491445.

3: Odaira K, Kawashima F, Tamura S, Suzuki N, Tokoro M, Hayakawa Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Takagi A, Katsumi A, Matsushita T, Shima M, Nogami K, Kojima T, Hayakawa F. F9 mRNA splicing aberration due to a deep Intronic structural variation in a patient with moderate hemophilia B. *Thromb Res.* 2022 May;213:91-96. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.010. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35313235.

4: Tamura S, Mukaide M, Katsuragi Y, Fujii W, Odaira K, Suzuki N, Tsukiji N, Okamoto S, Suzuki A, Kanematsu T, Katsumi A, Takagi A, Ikeda K, Ueyama J, Hirayama M, Suzuki-Inoue K, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F. Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells regulate nascent vascularization during epiphyseal marrow development. *J Biol Chem.* 2022 May;298(5):101833. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101833. Epub 2022 Mar 15. PMID: 35304101; PMCID: PMC9019254.

2.学会発表

・先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規SERPINC1変異（AT-I218F）の分子病態解析（口演）

藤井渉、田村彰吾、鈴木伸明、向出将人、桂木裕実、鈴木敦夫、兼松毅、岡本修一、鈴木奈瑠子、勝見 章、小嶋哲人、松下正、早川文彦

第44回日本血栓止血学会学術集会 2022年6月23-25日、仙台、オンライン開催

・先天性アンチトロンビン欠乏症に同定した新規SERPINC1変異 (AT-I218F) の分子病態解析 (ポスター)

藤井 渉、田村 彰吾、鈴木 伸明、向出 将人、桂木 裕実、鈴木 敦夫、兼松 毅、岡本 修一、鈴木 奈瑠子、勝見 章、小嶋 哲人、松下 正、早川 文彦

第44回日本血栓止血学会学術集会 2022年6月23-25日、仙台、オンライン開催

・ Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells populate the epiphyseal bone marrow (ポスター)

桂木 裕実、田村 彰吾、向出 将人、藤井 渉、大平 晃也、鈴木 伸明、築地 長治、岡本 修一、鈴木 敦夫、兼松 毅、勝見 章、高木 明、鈴木 克枝、松下 正、小嶋 哲人、早川 文彦

第84回日本血液学会学術集会 2022年10月14日、福岡

・ Clinical observation study of AML, MDS and CMML in Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG-CS-11)

臼杵 憲祐、大竹 茂樹、本田 純久、松田 光弘、脇田 充史、名和 由一郎、奥村 廣和、高瀬 謙、前田 彰男、瀬崎 伸夫、横山 寿行、高田 覚、平野 大希、富川 武樹、住 昌彦、矢野 真吾、半田 寛、太田 秀一、藤田 浩之、藤巻 克通、小島 研介、梶口 智弘、谷口 康博、麻生 範雄、薄井 紀子、石川 裕一、松村 到、勝見 章、清井 仁、

宮崎 泰司

第84回日本血液学会学術集会 2022年10月16日、福岡

F. 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