

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

- 1) 男性でヘモグロビン(Hb)<13.0g/dl、女性でHb<12.0g/dlがWHO基準で貧血と定義される。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。また海外では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、超高齢化の進む日本における病態像把握は急務である。近年骨髓異形成症候群（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の約10%にクローン性造血を起こすことが報告された。この病態はCHIP(clonal hematopoiesis of indeterminate potential)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。日本人高齢者における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老年症候群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が増加しているが本邦での高齢血友病患者の長期合併症に関する報告は乏しい。これらの状況をふまえて以下の臨床研究を行った。

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

茂木健太 国立長寿医療研究センター 血液内科部 医師

田村彰吾 名古屋大学大学院医学系研究科 講師

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

研究期間 22年4月1日～25年3月31日

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

B) 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。

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】RDW が老年症候群の発症・予後予測因子になり得るかを検討する。

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】がん薬物療法を受ける高齢のがん患者における GA の有用性の検討

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

【目的】高齢血友病患者の長期予後調査を行い、感染症、関節症、動脈効果関連疾患、検査値異常の発症率等を明らかにし非血友病対照群との比較を行う。

B. 研究方法

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：

【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）と第7次調査（2010年～2012年）のいずれかに参加した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（約100名程度の見込み）を除いた、2,419人を解析対象者とする。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（eGFRcre 低値、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する。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）を取得する。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)で求める。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る。さらに貧血の臨床的アウトカム（死亡率、介護認定状況等）に及ぼす影響を調査する。

B) 高齢者における CHIP 変異の頻度と併存疾患との関連：

【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とジェノタイピングアレイデータ、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と、併存疾患発症率との関連を調査する。全ゲノムデータの判明している 3,201 例を対象とする。

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

【方法】運動器疾患治療に際し、採血による CBC 検査を行った 65 歳以上の高齢者を対象とする。対象疾患:骨粗鬆症性椎体骨折、腰部脊柱管狭窄症、頸髄症、慢性腰痛症。RDW は 15.0%をカットオフ値として用い、高 RDW 患者における運動機能および ADL 評価（Barthel index、EQ-5D、介護度、JOA スコア）を治療前に評価し老化指標とする。各疾患治療（手術も含む）成績と RDW 値との関連を調査する。サブグループ解析として、手術治療および保存的治療別の比較、姿勢異常を考慮した比較、貧血の有無による RDW 分類を用いた解析、血小板容積分布幅（PDW）値を考慮した RDW 分類による解析などを予定する。令和 4-6 年度は横断研究として 3 ヶ月以上疼痛が持続する慢性腰痛症患者の血液生化学所見を評価し、サルコペニア評価のための高齢者患者データベースから疼痛のない患者データを抽出し対照群とすることで、propensity score-matching 法を用いて慢性腰痛患者に特徴的な臨床所見を統計学的に評価した。統計学的には EZR（Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan）を用いて解析し、propensity score-matching は年齢と性別を 1:1 で、caliper restriction を 0.2 で調整した。

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

【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) 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

【方法】 65 歳以上の血友病 A および血友病 B 患者から以下の臨床情報を取得する。

・ 誕生年、性別、体重、身長、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、関節の状況

・ HIV 感染/C 型肝炎の状況、移植歴、肝臓がんの有無

・ 血圧実測値、脈拍、CAVI(cardio ankle vascular index), 治療中の高血圧、家族歴、その他合併症・既往歴・手術歴・内服薬

・ 血液生化学的検査・入院の有無、入院の緊急性、入院の内容、日数

(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」を遵守し、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。

I.研究等の対象とする個人の権利擁護

患者さんのプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。研究結果は専門の学会あるいは科学雑誌に発表される場合があるが、その結果も被験者のプライバシーは守秘する。

II.研究等の対象となる者(本人又は家族)の理解と同意

研究の意義、目的を十分に説明し、書面による同意を得る。

III.研究等によって生じる個人への不利益並びに危険性

結果は研究以外の目的で用いられることはなく、匿名化され、個人が特定されるような情報が公開されることはない。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

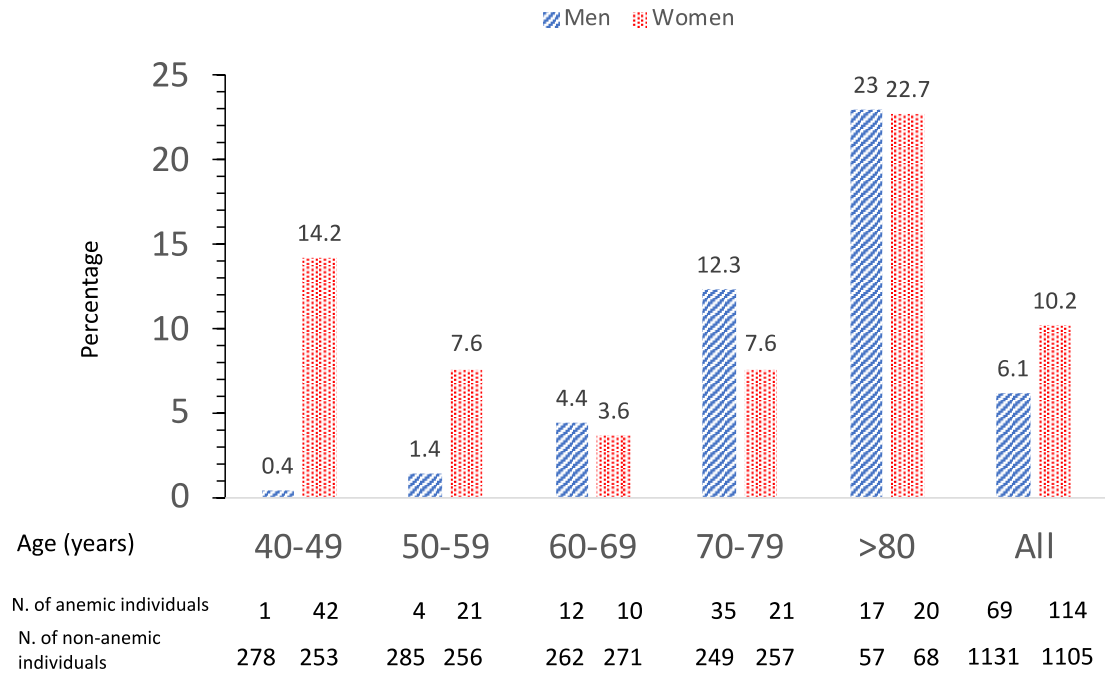
A) NILS-LSA対象者における血球検査の基準値、貧血平均罹患率ならびに臨床的アウトカムに及ぼす影響調査：国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）第5次調査対象者2,419人（男性1,200人、女性1,219人）のうち除外基準にあてはまらない男性923人、女性652人を対象に、Hb基準値をパラメトリック法で求めたところ男性ではHb13.5g/dl、女性ではHb12.0g/dlであった。これはWHO基準（男性13.0g/dl、女性12.0g/dl）に比べ男性でやや高値であり、女性では同値であった。表1に対象集団の背景表を示す。男性において貧血群と非貧血群間では年齢、BMI、教育年数、eGFRcre、フェリチン値に有意差があった。女性においては両群間でフェリチン、血小板値のみ有意差があった（表1）。

表1 Baseline characteristics of the cohort

	Anemic Individuals	Non-anemic Individuals	P-value
Men	(N=69)	(N=1131)	
Age (years)	73.7 ± 9.1	60.0 ± 12.3	<0.001
Alcohol consumption	12.5 ± 17.1	16.3 ± 19.6	0.142
Body mass index (kg/m ²)	21.7 ± 2.9	23.3 ± 2.7	<0.001
Education (years)	11.6 ± 2.9	13.0 ± 2.9	<0.001
eGFRcre (ml/min/1.73m ²)	66.7 ± 20.8	77.5 ± 14.9	<0.001
ferritin	86.1 ± 86.6	128.7 ± 109.6	0.002
HbA1c (%)	5.5 ± 0.7	5.4 ± 0.6	0.1
Glucose (mg/dl)	103.5 ± 15.0	103.8 ± 18.4	0.9
Leukocytes (/μl)	5694.2 ± 1600.5	5953.8 ± 1675.9	0.2
Platelets (/μl)	22.1 ± 7.3	21.3 ± 5.3	0.2
Non-smokers/ former smokers/current smokers	21(30.9)/37(54.4)/10(14.7)	308(27.3)/531(47.0)/290(25.7)	0.113
Women	(N=114)	(N=1105)	
Age (years)	60.3 ± 15.6	90.9 ± 12.5	0.62
Alcohol consumption	3.1 ± 6.3	3.2 ± 6.7	0.83
Body mass index (kg/m ²)	22.1 ± 3.1	22.6 ± 3.3	0.19
Education (years)	12.1 ± 2.3	12.0 ± 2.6	0.5
eGFRcre (ml/min/1.73m ²)	78.9 ± 20.0	79.0 ± 15.5	0.95
ferritin	36.5 ± 65.6	64.2 ± 78.9	<0.01
HbA1c (%)	5.4 ± 0.6	5.3 ± 0.6	0.31
Glucose (mg/dl)	97.6 ± 14.7	98.5 ± 18.0	0.6
Leukocytes (/μl)	5301.8 ± 1406.1	5328.1 ± 1385.6	0.85
Platelets (/μl)	26.0 ± 6.6	22.3 ± 5.9	<0.001
Non-smokers/ former smokers/current smokers	109(95.6)/2(1.8)/3(2.6)	990(89.6)/61(5.5)/54(4.9)	0.128

この値をHbのカットオフ値として第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求めた（図1）。

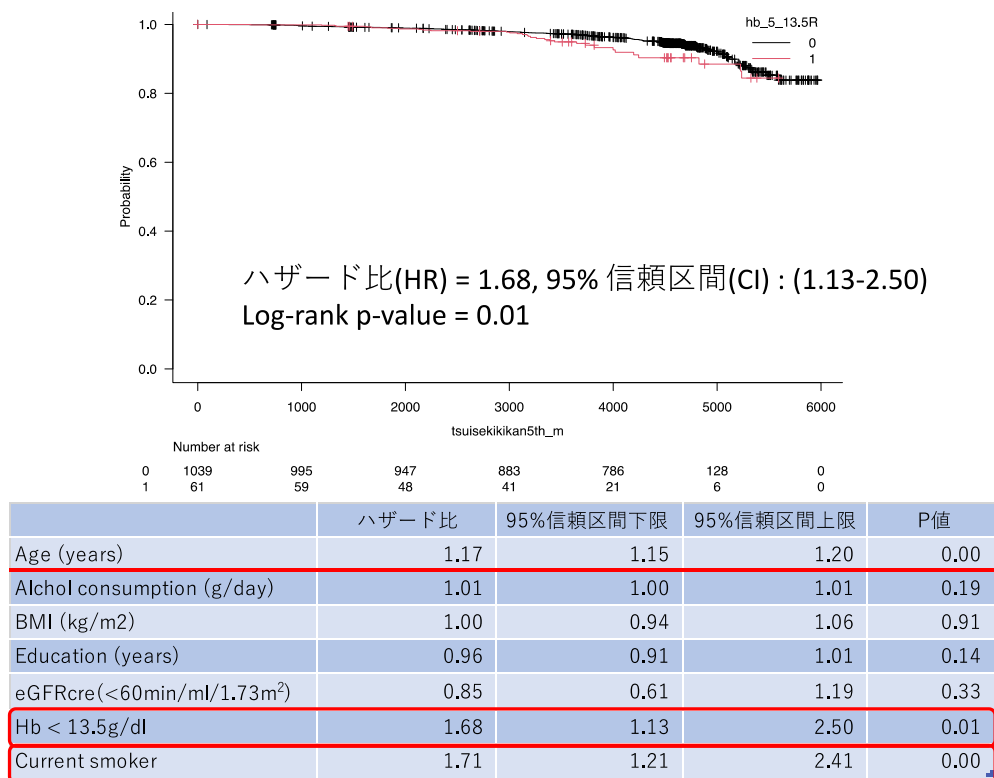
図 1 Prevalence of anemia as a function of age and sex



男性で Hb13.5g/dl、女性で Hb12.0g/dl 未満に該当したのはそれぞれ 6.1%、10.2%であった。男性の貧血罹患率は 40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上でそれぞれ 0.4%、1.4%、4.4%、12.3%、23.0%で年齢と共に明らかな上昇を認め、80 歳以上で急増していた。女性の貧血罹患率は 40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、80 歳以上でそれぞれ 14.2%、7.6%、3.6%、7.6%、22.7%と明らかな二峰性分布を示し、80 歳以上で急増していた（図 1）。

図2A：NILS-LSA第5次調査・男性

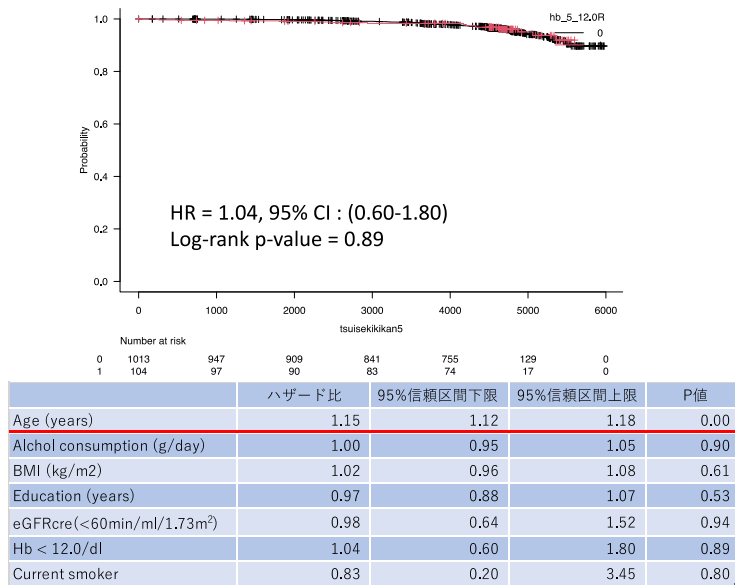
COX比例ハザード回帰による貧血群と非貧血群の生存曲線（男性）



年齢、飲酒量（g/日）、喫煙習慣（有無）、BMI(kg/m²）、教育年数（年）、eGFRcre(ml/min/1.73m²)を説明変数として、生存期間に対するCox比例ハザード回帰を行った。男性でHb13.5g/dl未満（ハザード比1.68、95%信頼区間1.13-2.50、p=0.01）、現在の喫煙習慣（ハザード比1.71、95%信頼区間1.21-2.41、p=0.002）が死亡リスクとなることが明らかになった（図2A）。女性ではHb12.0g/dl未満は死亡リスクとはならなかった（図2B）

図2B：NILS-LSA第5次調査・女性

COX比例ハザード回帰による貧血群と非貧血群の生存曲線（女性）



B) 高齢者におけるCHIP変異の頻度と併存疾患との関連：

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と加齢による変化、併存疾患発症率との関連を調査する。全ゲノムデータの判明している3,201例を対象とする。複数の先行研究によりCHIP関連変異として32遺伝子（*DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1*、*JAK2*、*TP53*、*SF3B1*、*PPMD1*、*SRSF2*、*IDH1*、*IDH2*、*U2AF1*、*KRAS*、*NRAS*、*CBL*、*GNB1*、*GNAS*、*BCOR*、*BCORL1*、*BRAF*、*CALR*、*CREBBP*、*CSF3R*、*CUX1*、*EZH2*、*KIT*、*MPL*、*MYD88*、*NOTCH1*、*RUNX1*、*SETBP1*、*ZRSR2*、*FLT3*）、5,040バリエーションを選定した。尾崎浩一メディカルゲノムセンター長、浅海裕也研究員の協力のもと、当センターバイオバンクで全ゲノムデータの判明している3,201人のうち、5.8%にあたる186人に延べ206個のバリエーションを見出した。変異遺伝子は*DNMT3A* 72個が最多で、*TET2* 66個、*SF3B1* 12個、*TP53* 10個、*CUX1* 10個、*JAK2* 8個、*SRSF2* 7個、*ASXL1* 5個の順の頻度であった（図3A）。加齢にともないCHIP関連変異の頻度は上昇する傾向にあった（図3B）。変異群186人のうち血液データを有する90人と変異を持たない対照群1011人との間で血液データを比較したところ、CHIP変異保有者では対照群と比較して白血球数、血小板数が有意に上昇しており、慢性炎症状態を示唆していた。一方二群間でHb値、RDW（赤血球容積分布幅）に有意差はなかった。今後CHIP関連変異の老年症候群の罹患率への影響につき検討していく。

図3A CHIP関連変異の遺伝子別件数

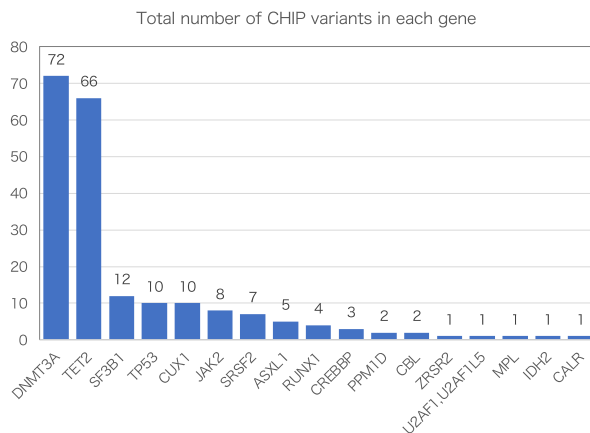
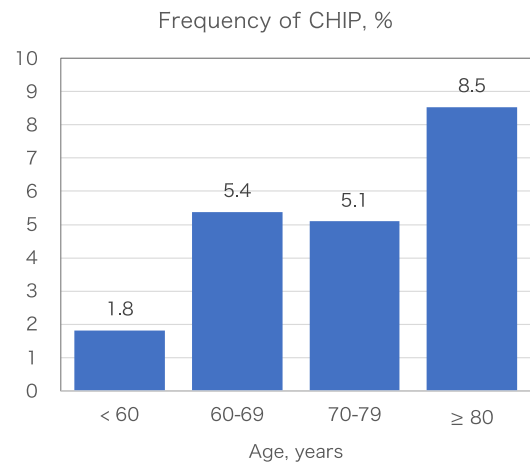


図3B 年代ごとのCHIP関連変異頻度



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

分担研究者の酒井により、高齢者における独立歩行が不可能となる危険因子の探索を行っている。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。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。

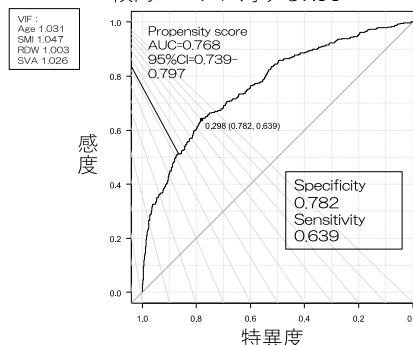
解析可能であったのは運動器疾患のない対照群 425 例 (平均 77.9 歳、男性 59.2%)、骨粗鬆症性椎体骨折 687 例 (平均 81.2 歳、男性 19.9%)、腰部脊柱管狭窄症 324 例 (平均 74.3 歳、男性 54.0%)、頸髄症 167 例 (平均 75.3 歳、男性 63.5%)、慢性疼痛 482 例 (平均 78.4 歳、男性 38.1%) の計 2,083 例である。各疾患治療後の歩行状態を独歩可能、独歩不可能 (介助歩行または車椅子) の二群に分け、体組成、脊椎矢状面アライメント指標、血液学的評価につき比較し、ロジスティック回帰分析を行い運動器疾患により独立歩行が不可能になる因子の解析を行った。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。

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。歩行に関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 (図 4)。

図4. 年齢,RDW,SMI,SVAから計算した傾向スコアに対するAUC



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

主任研究者の勝見、分担研究者の茂木により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。2023年6月までに6コース以上CHOP (シクロフォスファミド・ドキシソルビン・ビンクリスチン・プレドニゾロン) 療法又はR (リツキシマブ) +CHOP療法を行った悪性リンパ腫患者に対して解析をした。主要評価項目は治療開始後6カ月時点の上肢および下肢の筋肉量変化とし、2回目以降の骨格筋量を測定していない症例や2回目の測定前に再発・再燃した症例は除外した。症例は65例であり男性31人、女性34人であった。年齢中央値は77 (range:56-91) 歳であり6コース施行した症例は44例、7コース施行した症例が2例、8コース施行した症例は19例だった。抗がん剤投与量を70%以下へ減量した症例は30例で認めた。治療前の上肢の筋肉量中央値は3610 (range:1962-6348) g、下肢の筋肉量中央値は11202 (range:5266-19104) gであり、治療後の上肢筋肉量中央値は3563 (range:2127-5797) g、下肢の筋肉量中央値は11208 (range:7319-16874) gだった。上肢、下肢についてそれぞれ70歳以上の年齢、性別、(R)CHOPのコース数 (6コース又は8コース) で比較したところCHOP8コースの群において上下肢ともに筋肉量が治療開始前と比べて有意に低下した ($p < 0.01$, $p = 0.022$: 図 5)。その他の項目に差は認めなかった。以上より治療サイクルが進むとサルコペニアのリスクとなる可能性が示唆された。これらを踏まえて性差による筋肉量を考慮し性別で層別化をおこなった。その結果上肢では男女ともに6コースで治療を終了した症例にくらべ8コース治療を行った症例で筋肉量が低下していることがわかった (男: $p = 0.042$ 女: $p = 0.047$)。下肢については性別で層別化すると男女とも有意差は認めなかった (男: $p = 0.24$ 女: $p = 0.054$)。また6コース施行した44例のうち24例が抗がん剤投与量を70%以下へ減量をしていたが、減量の有無では有意差は検出されなかった (上肢: $p = 0.56$ 下肢: $p = 0.061$)。8コース行った症例19例中、抗がん剤投与量の減量をしていた症例は6例であり、こちらも同様に減量の有無で層別化しても有意差は検出されてない (上肢: $p = 0.23$ 下肢: $p = 0.67$)。本

研究により化学療法回数が筋肉量低下に関わることが示された。今後の症例の蓄積により高齢者造血管腫瘍治療に伴うサルコペニアの発症抑制のため更なる知見が得られることが期待される。

分担研究者の安藤による前向きコホート研究では、外来化学療法室でがん薬物療法を受ける高齢がん患者を対象にGAを行った（研究課題①）。2023年6月～2024年6月までの連続した対象150例の年齢中央値は77.5才（範囲：75～93才）であり、外来化学療法室の初回利用時に同意を得て調査を進めた。がんの種類は膵21例（75～93才）、胆道21例（75～81才）、泌尿器系23例（75～85才）、肺20例（75～85才）、血液19例（75～83才）など多岐にわたっていた。G8スコアの中央値は12点（範囲：4.5～17点）であった。80才以上（47例）と75才以上80才未満（103例）との比較では、G8スコアの中央値は11点（範囲：4.5～15点）と12点（範囲：5.5～15点）であり、有意差を認めなかった。予定した治療を4ヵ月以上継続できた患者は、150例のうち50例（33%）で、それらの患者のG8スコアの中央値は13点、全例8点以上（範囲：8～16点）であったことから、G8スコアと治療継続との関連が示された。治療中止となる高齢者は、治療効果や副作用の他に、社会的背景（転居）や本人・家族の意向などが理由となる場合があり、多様な価値観を反映していた。また、暦年齢では高齢であっても外来化学療法を継続できる患者群の存在が明らかとなった。

超高齢がん患者におけるポリファーマシーの実態を明らかにするために行った観察研究（研究課題②）では、2020年1月～2022年12月までに外来化学療法室で1ヵ月以上化学療法を施行した85才以上の64例を対象とした。内服処方された薬剤数が5剤以上であった患者は52例（81%）、うち10剤以上は23例（35%）であった。超高齢者の臨床背景の多様性を考えると、ポリファーマシーに対処するためには多職種チームでの対応、多診療科・地域との連携が重要であると考えられた。また、ポリファーマシー（内服処方された薬剤数が4剤以上）と転倒・転落との関連について検討した観察研究（研究課題③）では、2023年1月から12月までに、病歴記録から入院または外来で転倒のエピソードを確認できた103例を対象とした。転倒・転落のエピソードがあった103例のうち86例（83%）がポリファーマシーの状態であり、薬剤数の中央値は8剤（範囲：0～22剤）、潜在的な不適切処方（PIMs）も86例中79例（92%）と高頻度であった。興味深いことに、入院患者では午前6～9時の転（6例）が多くみられ、前日夜間に服用したベンゾジアゼピン系を含む睡眠薬・抗不安薬の作用の遷延により、起床時に転倒していた可能性が示唆された。

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高齢者血友病症例、高齢者血栓素因症例集積を行った。分担者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検討した。ADVANCE JAPAN では 589 例が追跡可能で、2022 年までに 17 例(2.8%)が死亡した。死因は肝臓癌を含む肝疾患 3 例、その他の悪性腫瘍 3 例な

どで、頭蓋内出血による死亡 3 例は全例ベースライン時点で高血圧を合併していた。CVD による死亡はなかったが突然死 1 例を認めた。2022 年までに CVD19 例(3.2%)が発生した。冠動脈疾患については、2022 年までに心筋梗塞 3 例(0.5%)、狭心症 7 例(1.2%)が発生した。その他、心房細動 6 例(1.0%)、脳梗塞 5 例(0.8%)、一過性脳虚血発作 1 例(0.2%)、閉塞性動脈硬化症や深部静脈血栓症を含む末梢血管疾患 5 例(0.8%)が発生した。これらの成果が報告された (Nagao A et al. Haemophilia 2023 Nov;29(6):1519-1528)。

分担研究者の田村は、高齢者血液凝固異常症における新規遺伝子探索を実施している。血液凝固異常症の中でも特に血友病 A および血友病 B 症例を対象とし、長期予後調査を実施するための基礎知見として血友病 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 244 症例、血友病 B で 83 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 17 例、血友病 B で 5 例であった。高齢者血友病 A で認めた遺伝子バリエーションと重症度は、Inv22 type 1 [重症だが製剤補充のため FVIII:C 測定不可]、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 [4 症例で同定、4 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ーションと重症度は、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。

D. 考察と結論

1) 地域在住中高年男性では非貧血群に比し、貧血群(Hb 13.5g/dl 未満)での全死亡リスクが高かった。先行研究では男女とも貧血で全死亡リスク上昇がみられたが、本研究では男性においてのみ全死亡リスク上昇がみられた。本研究では 60 歳以上、70 歳以上の女性での解析においても貧血は全死亡リスクに影響を与えなかった。貧血の要因については今後の課題である。今後死亡の前段階の機能低下（要介護情報など）を用いた解析、新規死亡を組み込んだ解析を計画したい。

2) CHIP 変異保有者では対照群と比較して白血球数、血小板数が有意に上昇していた。CHIP 変異保有者と対照群で Hb 値、RDW（赤血球容積分布幅）に有意差はなかった。CHIP 関連変異の老年症候群の罹患率への影響について引き続き検討していきたい。

3) 本研究により血液がんにおいて化学療法回数が筋肉量低下に関わることが示された。今後の症例の蓄積により高齢者造血器腫瘍治療に伴うサルコペニアの発症抑制のため更なる知見が得られることが期待される。外来化学療法室でがん薬物療法を受ける高齢のがん患者を対象に GA を行い、薬物療法前および治療開始後の G8 スコアなどの指標と、有害事象をはじめとする臨床指標との関連性を解析した。その結果、外来治療を継続できた患者は G8 スコアが良好であり、G8 を含めた GA によって高齢がん患者の治療忍容性を予測できる可能性を示すことができた。一方で、暦年齢は G8 スコアや外来化学療法の継続と関連を認めなかった。

4) 日本の血友病患者では欧米に比較して虚血性心疾患の発症が少ない(0.3%)(Nagao, et al. Haemophilia. 2019)とする後ろ向きの報告がある一方で、日本から HIV 陽性の血友病患者に Coronary computed tomography (冠動脈 CT) を用いて冠動脈疾患のスクリーニングを行ったところ、約 25%の症例で中等度～重度の冠動脈硬化が確認されたとする報告(Nagai R, et al. Glob Health Med. 2020)もあり、日本の血友病患者における CVD リスク因子保有の実態は把握できていない。血液凝固異常症全国調査(令和 2 年度報告書 公益財団法人エイズ予防財団)からは、年々日本の血友病患者における定期補充療法の定着率が高くなってきており、近年上市された種々の新薬の導入効果で止血治療が強化されている昨今において、血友病患者の CVD 発症リスク評価を適切に行い、リスク因子を抽出し、その発症予防に繋げていくことは血友病のマネジメントにおいて非常に重要であると考えられる。今回の検討ではベースライン時点で健常人よりやや高い CVD 発症リスクが想定され、これまでのところ想定内あるいはそれ以上のペースで CVD が発生している恐れもあるため、経過を注視する必要がある。また、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 6.55%と 6.02%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 94.1%、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 23.5% (4 例)、中等症 5.9% (1 例)、軽症 70.6% (12 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。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2022 年度

1. 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.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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.

5.

2023 年度

- 1 . Nakagawa N, Ishiyama K, Usuki K, Takada S, Tomikawa T, Handa H, Katsuoka Y, Hirano D, Sezaki N, Sumi M, Fujisawa S, Taniguchi Y, Mugitani A, Yoshimura T, Ohtsuka E, Takase K, Suehiro Y, Ota S, Kajiguchi T, Maeda T, Yamamoto M, Ohtake S, Katsumi A, Kiyoi H, Matsumura I, Miyazaki Y. Outcomes of transplant-eligible patients with myelodysplastic syndrome with excess blasts registered in an observational study: The JALSG-CS11-MDS-SCT. *Ann Hematol*. 2024 Jan;103(1):307-320.
- 2 . Omura T, Katsumi A, Kawashima S, Naya M, Tokuda H. Prolonged COVID-19 Infection in a Patient with Complete Remission from Follicular Lymphoma with Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. *Geriatrics (Basel)*. 2023 Nov 12;8(6):110. doi: 10.3390/geriatrics8060110. PMID: 37987470; PMCID: PMC10660512.
- 3 . Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, Takase K, Maeda A, Sezaki N, Yokoyama H, Takada S, Hirano D, Tomikawa T, Sumi M, Yano S, Handa H, Ota S, Fujita H, Fujimaki K, Mugitani A, Kojima K, Kajiguchi T, Fujimoto K, Asou N, Usui N, Ishikawa Y, Katsumi A, Matsumura I, Kiyoi H, Miyazaki Y. Real-world data of AML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11). *Int J Hematol*. 2024 Jan;119(1):24-38. doi: 10.1007/s12185-023-03677-w. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38015362.
- 4 . Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, Takase K, Maeda A, Sezaki N, Yokoyama H, Takada S, Hirano D, Tomikawa T, Sumi M, Yano S, Handa H, Ota S, Fujita H,

- Fujimaki K, Mugitani A, Kojima K, Kajiguchi T, Fujimoto K, Asou N, Usui N, Ishikawa Y, Katsumi A, Matsumura I, Miyazaki Y, Kiyoi H. Real-world data of MDS and CMML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11(JALSG-CS-11). *Int J Hematol*. 2024 Feb;119(2):130-145. doi: 10.1007/s12185-023-03686-9. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38091231.
5. Notoh H, Yamasaki S, Suzuki N, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T, Tamura S. Basement membrane extract potentiates the endochondral ossification phenotype of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-based cartilage organoids. *Biochem Biophys Res Commun*. 2024 Mar 15;701:149583. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149583. Epub 2024 Jan 30. PMID:38330731.
6. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Variability in combinations of APTT reagent and substrate plasma for a one-stage clotting assay to measure factor VIII products. *Int J Lab Hematol*. 2024 Mar 1. doi: 10.1111/ijlh.14258. Epub ahead of print. PMID: 38426662.
7. 勝見 章 高齢者の貧血.*medicina* 2023 Aug;60(9):1423-1428.
8. 勝見 章 がん関連心機能障害 (CTRCD) の最近の動向.*日本血栓止血学会誌* 2023 34(5)566-571.

2024 年度

1. Matsui Y, Katsumi A, Tanaka K, Ohara F, Motegi K, Abe A, Tamura S, Yamamoto K, Matsushita T, Adachi M, Nagata Y, Hasegawa M. A case of primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type with MYC rearrangement and high BCL2 protein expression due to trisomy 18. **Nagoya J Med Sci**. 2025 in press.
2. Nara R, Notoh H, Sasaki T, Tsukiji N, Shirai T, Kamata A, Suzuki N, Suzuki A, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Katsumi A, Kojima T, Suzuki-Inoue K, Matsushita T, Tamura S. PDPN/CLEC-2 axis modulates megakaryocyte subtypes in a hematopoietic stem cell-regulating megakaryocyte-dominant manner. **Thromb Res**. 2025 Jan;245:109230.
3. Ohara F, Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Tamura S, Kiyoi H, Matsushita T, Katsumi A. Newly diagnosed multiple myeloma with bleeding and coagulation abnormalities caused by a thrombin-inhibiting substance. **Int J Hematol**. 2024 Dec;120(6):743-749.
4. Venetoclax と azacitidine の併用療法が奏効した BCR::ABL1 融合を伴う急性骨髄性白血病 茂木 健太, 勝見 章 *臨床血液* 2025 年 66 巻 3 号 p. 184-188
5. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Variability in combinations of APTT reagent and substrate plasma for a one-stage clotting assay to measure factor VIII products. **Int J Lab Hematol**. 2024 Aug;46(4):705-713.

6. Okamoto S, Suzuki A, Tamura S, Suzuki N, Kanematsu T, Suzuki N, Kawaguchi Y, Katsumi A, Hayakawa F, Kiyoi H, Kojima T, Matsushita T. Misleading antigenic von Willebrand factor levels in acquired von Willebrand syndrome secondary to monoclonal gammopathy of undetermined significance. **Int J Hematol.** 2025 Jan;121(1):131-136.

2. 学会発表

2022 年度

- 1) 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. 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
- 2) Periosteum-derived podoplanin-expressing stromal cells populate the epiphyseal bone marrow 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
- 3) 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 寛、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

2023 年度

- 1) 高浸透圧性高血糖症候群で発症し COVID-19 遷延感染を呈した完全寛解中の濾胞性リンパ腫の 1 例. 岡崎 洋樹、大村 卓也、川嶋 修司、南谷 昌弘、小原 史也、勝見 章、徳田 治彦 第 252 回日本内科学会東海地方会 2024 年 2 月 18 日、岐阜 じゅうろくプラザ
- 2) 地域在住中高年者における貧血と全死亡リスクとの関連. 勝見 章、丹下 智香子、藤井 志保、小原 史也、伊藤 美由紀、下方 浩史、西田 裕紀子、大塚 礼. 第 85 回日本血液学会学術集会 2023 年 10 月 15 日、東京国際フォーラム
- 3) 学術推進 (SPC) シンポジウム : Cancer therapy-related cardiovascular toxicity (CTR-CVT) (口演) 勝見 章 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023 年 6 月 15 日、北九州国際会議場

2024 年度

- 1) 能藤 日向子、山崎 智司、鈴木 伸明、岡本 修一、鈴木 敦夫、兼松 毅、鈴木 奈瑠子、勝見

章、小嶋哲人、松下 正、田村彰吾 マウス骨幹骨髓におけるポドプラニン陽性間質細胞の時空間的変遷の解明 第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024 年 6 月 13 日、金沢

- 2) 小原史也、勝見 章、鈴木伸明、兼松 毅、鈴木敦夫、田村彰吾、清井 仁、松下 正
トロンビン阻害物質による出血傾向と凝固異常を伴う初発多発性骨髓腫の一例 第 86 回日本血液学会学術集会 2024 年 10 月 11 日 京都国際会議場
- 3) 奈良陸斗、能藤日向子、佐々木知幸、築地長治、鈴木敦夫、岡本修一、鈴木伸明、兼松毅、鈴木奈瑠子、勝見 章、小嶋哲人、井上克枝、松下正、田村彰吾. PDPN/CLEC-2 axis による巨核球サブタイプ分化制御の解析. 第 58 回日本臨床検査医学会北海道支部総会 2024/9/28 札幌
- 4) 能藤日向子、奈良陸斗、山崎智司、鈴木伸明、岡本修一、鈴木敦夫、兼松毅、鈴木奈瑠子、勝見 章、小嶋哲人、松下正、田村彰吾 生後早期マウス骨幹に存在する PDPN 陽性間質細胞の時空間的極材解析 第 86 回日本血液学会学術集会 2024 年 10 月 13 日 京都

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