

長寿医療研究開発費 平成30年度 総括研究報告

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する。また高齢者脊椎疾患患者において種々の血液マーカーを測定し、潜在的なDVTのリスク評価とサルコペニアとの関連を調査する。

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

保田知生 がん研究会有明病院医療安全管理部 部長

松下 正 名古屋大学医学部附属病院輸血部 教授

小嶋哲人 名古屋大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

静脈血栓塞栓症（VTE）は下肢等で形成された血栓がうっ血などの症状を来す深部静脈血

栓症(DVT)と、静脈血栓が遊離して肺動脈の血流を阻害する肺血栓塞栓症(PTE)の総称であり、その最も重篤な転帰は広範型肺塞栓症による突然死である。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」リスクに対して血栓性素因の 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を計画した。本研究では①高齢者 VTE に及ぼす血栓素因の影響調査、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患者における血液マーカーの評価、④血液がんの薬物療法におけるサルコペニアの実態調査を目的とする (図 1)。

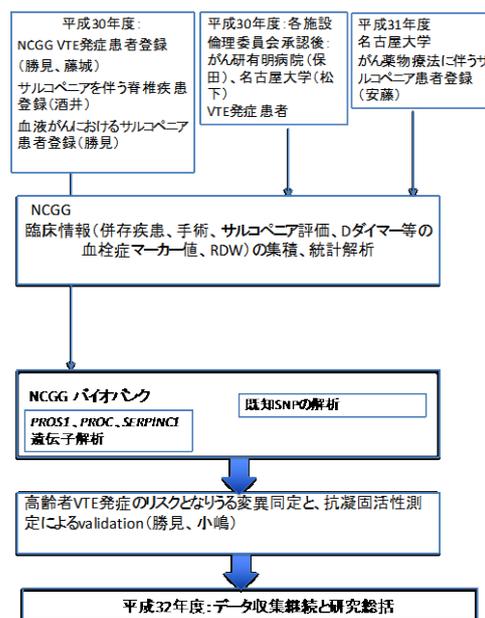


図1 研究の流れ図

B. 研究方法

①高齢者 VTE に及ぼす血栓素因の影響調査：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 2016 年 10 月までの国立長寿医療研究センター受診患者を対象にした。臨床研究 DB システム D☆D (ディースターディー) を使用して「深部静脈血栓症 (DVT)」「肺塞栓症」「慢性肺血栓塞栓症(PTE)」の確定病名があり、抗凝固剤による治療を受けた患者を抽出した。また 2018 年 4 月からの当院における新規 VTE 発症患者の臨床情報を取得し末梢血 20ml を採取、当センターバイオバンクで凝固系採血スクリーニングの後、適応症例については *PROS1*、*PROC*、*SERPINC1* 遺伝子異常の有無を検討した。分担研究者の保田の前所属先である近畿大学医学部付属病院において 2013 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の期間に下肢超音波検査を施行した症例 5,530 例のうち DVT を認め、以後の検査で PTE を確認した症例を集積した。分担研究者の小嶋により名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認のもとでインフォームドコンセントを得た後、患者の白血球よりゲノム DNA を抽出し、それぞれの血栓性素因でのターゲット遺伝子 (AT: *SERPINC1*, PS: *PROS1*, FV: *F5*) の全エクソンをそのイントロンとの境界領域を含めて PCR 増幅後、ダイレクトシーケンス法により塩基配列解析を行った。また、塩基配列解析にて原因遺伝子変異を認めなかった症例については、MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) 法を用いて遺伝子欠失の有無を解析した。

②サルコペニアを伴う血栓性疾患の実態調査：当センターにて下肢 DVT と確定診断された患者を前向きに登録し、年齢、性別、主疾患名、主科、超音波検査所見を記録した。同意が得られれば各種凝固系検査、全身骨密度、骨格筋量測定 (DXA 法)、バイオバンク登録を行

った。

③サルコペニアを伴う脊椎疾患患者における血液マーカーの評価： 骨粗鬆症性椎体骨折により入院加療を行った 65 歳以上の高齢者 510 例（平均年齢 81.8 ± 7.4 歳、男性 154 例、女性 356 例）を対象に、入院時末梢血より得た各種血液マーカーと治療成績を比較した。評価項目は、全身 DXA 法で得られた骨密度および四肢骨格筋量、整形外科病棟入院期間、治療後 1 年での日本整形外科学会腰痛治療判定基準（JOA score）、Barthel Index、歩行状態、生活拠点とした。2 群間の比較に対して、 t 検定及び χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

④血液がんにおけるサルコペニアの実態調査：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る血液がん患者 100 名を対象とする。治療前と治療 6 ヶ月後、1 年後、2 年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）基準に基づいて行う。

（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く、連結可能匿名化され、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。

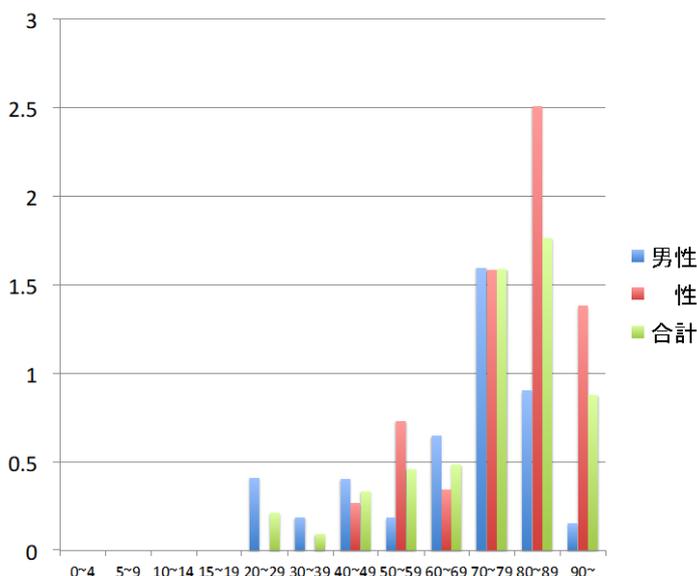
C. 研究結果

①高齢者 VTE に及ぼす血栓素因の影響調査：

男性 55,954 人、女性 62,139 人、合計 118,093 人のうち DVT または PTE と診断された症例は男性 38 人、女性 69 人、合計 107 人であった。平均発症年齢は男性 71.0 歳、女性

79.7歳であり、加齢に伴い増加する傾向が認められ発症のピークは男性70-79歳、女性は80-89歳であった(図2)。当施設におけるVTEの1,000人あたり発症率は0.91(男性0.68、女性1.11)であり諸外国の報告より少ない傾向があった(表1)。VTE発症者の危険因子保有率は、がん16.8%、外傷・骨折15.0%、大手術10.3%、先天・後天性血栓素因7.5%、抗精神薬投与6.5%であり、がんが最多であった(図3)。

図2 NCGGにおけるVTEの性別・年代別1,000人あたり罹患率



田の前所属先である近畿大学医学部附属病院において2013年1月1日から2015年12月31日の期間に下肢超音波検査を症例5,530例のうちDVTを認め、以後の検査でPTEを確認した症例は14診療科で73例(1.3%)であった。その内訳は男性34例、女性39例であった。平均発症年齢は65±14.8歳であり、75歳以上が23例(31%)、75歳未満が50例(69%)であった。診断されたDVT、PTEのうち症候性が48%、無症候性が52%とほぼ同程度であった。科別頻度としては内科系41例(56.2%)、外科系32例(43.8%)と内科系の方が多い傾向にあった。基礎疾患としては悪性腫瘍が41%と最も多く、化学療法13.7%、呼吸器疾患11.1%、術後3ヶ月以内9.6%、BMI30以上の肥満8.2%であった。分担研究者の小嶋により静脈血栓症を発症したアンチトロンビン欠損症疑い3症例、プロテインS欠損症疑い2症例、更には欧米人でFactor V Leidenを疑われた1症例につき、それぞれSERPINC1、PROS1、F5についての各エクソンPCR産物ダイレクトシーケンス法で、SERPINC1解析3例、F5解析1例の全例、およびPROS1解析2例中1例に原因と思われる遺伝子変異(SERPINC1:ミスセンス変異3例、PROS1:ミスセンス変異1例)を同定した。

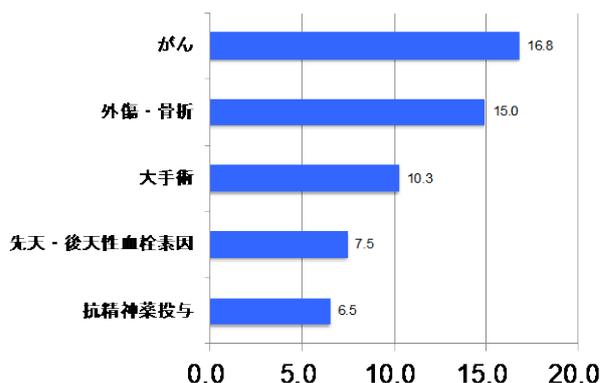
②サルコペニアを伴う血栓性疾患の実態調査:

2018年4月より2019年3月までの1年間に当センター血管外科外来を受診し、超音波検

	男性	女性	合計
母集団	55,954	62,139	118,093
VTE発症	38	69	107
1,000人あたり発生率	0.68	1.11	0.91

表1 NCGGにおけるVTE罹患率

図3 VTE患者の危険因子保有率(%)



査にて DVT と診断された患者は計 30 例であった。男性が 9 例、女性 21 例で年齢は 55 歳から 94 歳、平均 80.2 歳であった。超音波所見では大腿静脈から膝窩静脈にかけての中枢側 DVT が 10 例、ひらめ筋静脈を中心とした下腿静脈の末梢側 DVT が 20 例であった。中枢側 DVT のうち 2 例は以前に DVT の診断をされた既往があった。D ダイマー値は 28 例に測定され 1.1-43.3、平均 11.5 で全例において上昇していたが、2 例では 2 未満の軽度上昇であった。プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビンは 16 例に測定され 1 例を除き正常またはボーダーライン値であった。この 1 例はプロテイン C 活性 47%、プロテイン C 抗原 30%、プロテイン S 活性 55.4%、アンチトロンビン活性 59%といずれも低値を示した。30 例中 18 例ずつにバイオバンク登録、骨密度測定がなされた。骨密度測定の結果 L2-L4 の YAM 値では 18 例中 1 例が 70%未満、6 例が 70-80%であった。大腿骨頸部の YAM 値では 18 例中 9 例が 70%未満、4 例が 70-80%であった。DXA 法による骨格筋筋量は平均 5.6 kg/m² であり、女性では測定 12 例中 9 例が 5.4 kg/m² 未満、男性では 6 例中 4 例が 7.0 kg/m² 未満であった。

③サルコペニアを伴う脊椎疾患患者における血液マーカーの評価：

骨粗鬆症性椎体骨折により入院加療を行った 65 歳以上の高齢者 510 例（平均年齢 81.8 ±7.4 歳、男性 154 例、女性 356 例）を対象に、入院時末梢血より得た各種血液マーカーと治療成績を比較した。評価項目は、全身 DXA 法で得られた骨密度および四肢骨格筋量、整形外科病棟入院期間、治療後 1 年での日本整形外科学会腰痛治療判定基準（JOA score）、Barthel Index、歩行状態、生活拠点とした。現在症例集積中である。

④血液がんにおけるサルコペニアの実態調査：

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 59 人のサルコペニア評価を治療前と治療 6 ヶ月後、1 年後、2 年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。2019 年 4 月現在 2 回以上評価済みの 59 人のうち、男性 29 人、女性 30 人、平均年齢は男性 75.5 歳、女性 72.1 歳であった。疾患内訳は悪性リンパ腫 40 人、多発性骨髄腫 11 人、その他 8 人であった。

D. 考察と結論

①血栓性素因の高齢者発症 VTE に及ぼす影響調査：

当施設における VTE の 1,000 人あたり発症率は 0.91（男性 0.68、女性 1.11）であり諸外国の報告より少ない傾向があった。VTE 発症者の危険因子保有率は、がん 16.8%、外傷・骨折 15.0%、大手術 10.3%、先天・後天性血栓素因 7.5%、抗精神薬投与 6.5%であり、高齢発症の VTE においても一定の比率で先天・後天性血栓素因（プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群）の関与が認められた。また内科管理下での DVT, PTE が半数を超えることから VTE 発症を防止するためにリスクを持つ患者の内科系外来での注意深い観察が必要と考えられた。加齢とともに発症頻度が増大する静脈血栓塞栓症の遺伝的背景の調査研究において、日本人の静脈血栓症発症症例のうちその原因遺

伝子変異を同定できる割合はおよそ3割とされる。本研究での生理的凝固阻止因子遺伝子異常の血栓性素因解析の結果、AT欠損症疑い3症例の全例、PS欠損症疑い2症例中1例に原因遺伝子異常を同定し、これらが静脈血栓症発症に大きく関わったと考えられた。静脈血栓症は多因性疾患であり、高齢者における環境的リスクである加齢に加え、遺伝的リスクである先天性血栓性素因の存在は、静脈血栓症の発症にも大きく関わると考えられる。今後高齢者においても先天性血栓性素因有無の把握が重要であると考えられる。

②サルコペニアを伴う血栓性疾患の実態調査：

DXA法による骨格筋筋量では症例がまだ少なく統計学的な分析には耐えられないが、女性では測定12例中9例(75.0%)が5.4 kg/m²未満、男性では6例中4例(66.7%)が7.0 kg/m²未満であり、合計18例中13例(72.2%)がサルコペニアに該当する数値であった。これまで報告された一般高齢者のサルコペニア有病率より高い傾向にある。仮説としてはDVTを引き起こす疾患がサルコペニアを引き起こした可能性と、サルコペニアにより活動量が低下しDVTを引き起こした可能性が考えられる。サルコペニアとDVTとの関連についてはさらに症例を積み重ねて検討する必要がある。

③脊椎疾患における潜在的なVTE発症リスク調査：

関節、脊椎、外傷など各疾患においてはその疾患重症度が予後に影響することはいうまでもないが、高齢者の「老化」を表現する臨床的評価項目については包括的なものは存在しない。本年度の研究として末梢血液で簡易に評価可能な、担癌患者や高齢者の栄養状態を示し、生命予後予測因子として利用される種々の血液マーカーに着目して、当研究センターでの治療例が多い高齢者の骨粗鬆症性椎体骨折患者において解析した。結果として、一部の血液マーカー高値は貧血、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、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。本骨折は高齢者に多く見られ、治療法の選択は個人の全身状態、元のADL、認知状態、家族構成などに大きく影響される一方、受傷後のADL低下や要介護の要因になる重要な疾患で、その予後予測が困難とされる。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、より治療効率向上の一助となることであろう。

④造血器腫瘍の薬物療法におけるサルコペニアの実態調査

6ヶ月後の観察では症例数が少なく統計学的解析には至っていない。今後症例を蓄積しつつ治療薬、原疾患、並存疾患の影響を検討したい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

【勝見 章】

- 1) Rearrangement of VPS13B, a causative gene of Cohen syndrome, in a case of RUNX1-RUNX1T1 leukemia with t(8;12;21). Abe A, Yamamoto Y, Katsumi A, Okamoto A, Tokuda M, Inaguma Y, Yamamoto K, Yanada M, Kanie T, Tomita A, Akatsuka Y, Okamoto M, Kameyama T, Mayeda A, Emi N. **Int J Hematol**. 2018 Aug;108(2):208-212.
- 2) 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 Apr 11;178:159-170
- 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. **Thomb Res**. 2019 in press.
- 4) 日本臨牀 76 卷 7 (2018 年 8 月) 老年医学 XI. 高齢者の臓器別疾患
悪性リンパ腫 池野世新、勝見 章

【酒井義人】

- 1) The impact of sarcopenia on cervical spine sagittal alignment after cervical laminoplasty. Hiroyuki Koshimizu, Yoshihito Sakai, Atsushi Harada, Sadayuki Ito, Kenyu Ito, Tetsuro Hida. *Clin Spine Surg* 31(7): E342-346, 2018.
- 2) Reoperation within 2 years after lumbar interbody fusion: a multicenter study. Kazuyoshi Kobayashi, Kei Ando, Fumihiko Kato, Tokumi Kanemura, Koji Sato, Yudo Hachiya, Yukihiro Matsubara, Mitsuhiro Kamiya, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. *Eur Spine J*. 27(8): 1972-80, 2018.
- 3) Proprioceptive weighting ratio for balance control in static standing is reduced in elderly patient with low back pain. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Kazuma Igarashi, Reiya Nishio, Kazunori Yamazaki, Noritaka Sato, Yoshifumi Morita. *Spine* 43(24): 1704-9, 2018.
- 4) Sarcopenia affects Conservative Treatment of Osteoporotic Vertebral Fracture. Hiroki Iida, Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Hiroki Matsui, Marie Takemura, Yasumoto Matsui, Atsushi Harada, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Sadayuki Ito. *Osteoporosis and Sarcopenia* 4(3): 114-117, 2018.
- 5) 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.
- 6) Postoperative complications associated with spine surgery in patients older than 90 years: A multicenter retrospective study. Kazuyoshi Kobayashi, Shiro Imagama, Koji Sato, Fumihiko

Kato, Tokumi Kanemura, Hisatake Yoshihara, Yoshihito Sakai, Ryuichi Shinjo, Yudo Hachiya, Yoshimitsu Osawa, Yuji Matsubara, Kei Ando, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro. Global Spine J. 8(8): 887-891, 2018.

- 7) 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, You Hachiya, Yuji Matsubara, Mitsuhiro Kamiya, Yoshihito Sakai, Hideki Yagi, Ryuichi Shinjo, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama. Clin Neurol Neurosurg. 177: 97-100, 2019.
- 8) Postural strategy in elderly, middle-aged, and young people during local vibratory stimulation for proprioceptive inputs. Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Kazunori Yamazaki, Reiya Nishio, Yohei Ito, Yoshifumi Morita. Geriatrics 2019 In press.
- 9) サルコペニアは腰部脊柱管狭窄症の手術成績に影響する. 酒井義人、原田 敦、伊藤定之、小清水宏行、伊藤研悠、飛田哲朗. J Spine Res 9: p43-49, 2018.
- 1 0) 骨粗鬆症整椎体骨折保存治療における回復期リハビリテーション病棟および地域包括ケア病棟での治療成績. 中尾寛宙、酒井義人、渡邊 剛、竹村真里枝、松井寛樹、飯田浩貴 松井康素 原田 敦. 臨床整形外科 53(7): p613-619, 2018.
- 1 1) 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 54(3): p241-247, 2019.
- 1 2) サルコペニアと慢性痛. 酒井義人. Loco Cure Vol.4 No.2: p42-47, 2018.
- 1 3) 筋肉の測定と定量化 二重エネルギーX線吸収法 (DXA)、生体電気インピーダンス法(BIA). 酒井義人、松井寛樹. 脊椎脊髄ジャーナル 31(9): p819-823, 2018.
- 1 4) 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 32(4): p443-448, 2019.

【保田知生】

- 1) 【血栓止血の臨床-研修医のために[第2版]】 血栓性疾患 静脈血栓塞栓症の予防(内科領域)麻痺、心不全、カテーテル検査、治療ほか 保田 知生 日本血栓止血学会誌 30 巻 1 号 Page60-64(2019. 02)
- 2) 【血栓塞栓症の防止対策-抗凝固療法の最近の動向】 静脈血栓症 疾患概念は確立されているのか? 後藤 信哉, 保田 知生, 松本 守雄 カレントセラピー 37 巻 3 号 Page302-309(2019. 03)
- 3) ゼロから始める VTE 診療 HOW TO 癌患者における VTE
保田 知生 Cardio-Coagulation 5 巻 2 号 Page107-111(2018.08)
- 4) 【リンパ浮腫治療の全国展開を目指して】 関西リンパ浮腫治療研究会の設立と活動
高垣 有作, 保田 知生, 松尾 汎, 橋本 幸彦, 椎名 正美, 菰池 佳史, 岩田 芳明, 打谷 円香, 今井 崇裕, 山本 大悟, 久保 孝子, 石川 理恵, 中西 健史
日本リンパ浮腫治療学会雑誌 1 巻 1 号 Page69-72(2018.01)

5) 肺がん患者における静脈血栓症合併例の現状と課題

小栗 知世(がん研究会有明病院 総合腫瘍科), 志賀 太郎, 高橋 俊二, 西尾 誠人, 保田 知生 心臓 50 巻 7 号 Page797-800(2018.07)

6) 疾患と検査値の推移 深部静脈血栓症 岡島 年也, 保田 知生

検査と技術 46 巻 5 号 Page546-553(2018.05)

【松下 正】

- 1) Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Arai N, Kikuchi R, Matsushita T. Clot waveform analysis in Clauss fibrinogen assay contributes to classification of fibrinogen disorders. *Thromb Res.* 2018 Dec 18;174:98-103. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.018.
- 2) 松下 正、【徹底ガイド DIC のすべて 2019-20】 (IV 章)病態生理と病理 消費性凝固障害、救急・集中治療(1346-0935)30 巻臨増 Page99-109(2018.11)
- 3) 松下 正、von Willebrand 病の診断と治療、日本内科学会雑誌(0021-5384)107 巻 9 号 Page1844-1851(2018.09)

【小嶋哲人】

- 1) Sanda N, Suzuki N, Suzuki A, Kanematsu T, Kishimoto M, Hasuwa H, Takagi A, Kojima T, Matsushita T, Nakamura S.: Vwf K1362A resulted in failure of protein synthesis in mice. *Int J Hematol.* 107(4): 428-35, 2018. Apr.
- 2) 小嶋哲人: プロテインC、プロテインS ベッドサイド検査事典 『腎と透析』編集委員会: 編 腎と透析 Vol 84 2018 増刊号 231-2333, 2018. May.
- 3) Yoshida R, Seki S, Hasegawa J, Koyama T, Yamazaki K, Takagi A, Kojima T, Yoshimura M: Familial pulmonary thromboembolism with a prothrombin mutation and antithrombin resistance. *J Cardiol Cases.* 17(6): 197-199, 2018. Jun.
- 4) Tamura S, Suga Y, Tanamura M, Murata-Kawakami M, Takagi Y, Hattori Y, Kakihara M, Suzuki S, Takagi A, Kojima T: Optimisation of antithrombin resistance assay as a practical clinical laboratory test: development of prothrombin activator using factors Xa/Va and automation of assay. *Int J Lab Hematol.* 40(3): 312-319, 2018. Jun.
- 5) 小嶋哲人: 5 章 血栓性疾患 02 アンチトロンビンレジスタンス (ATR) 臨床に直結する血栓止血学 改定 2 版 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp432-437, 2018. Oct.
- 6) 小嶋哲人: 6 章 抗血栓療法 02 ワルファリン 臨床に直結する血栓止血学 改定 2 版 朝倉英策編 中外医学社 東京 pp532-536, 2018. Oct.
- 7) 小嶋哲人: IX 治療薬へパリン類似物質 徹底ガイド DIC のすべて 丸藤哲編 救急・集中治療臨時増刊号 総合医学社 東京 pp354-359, 2018. Nov.

2. 学会発表

【勝見 章】

- 1) 勝見 章, 渡辺 浩, 松下 正, 小嶋哲人. 臨床研究 DB システム D☆D を用いた静脈血栓塞栓症の発症率推計. 第 60 回日本老年医学会学術集会. 平成 30 年 6 月 14-16 日. 京都
- 2) 勝見 章, 渡辺 浩, 松下 正, 小嶋哲人. 臨床研究 DB システム D☆D を用いた静脈血栓塞栓症の発症率推計. 第 40 回日本血栓止血学会学術集会. 平成 30 年 6 月 28-30 日. 札幌
- 3) Shogo Tamura, Moe Murata-Kawakami, Yuki Takagi, Sachiko Suzuki, Akira Katsumi, Akira Takagi, Tetsuhito Kojima. Many of the prothrombin mutations in the sodium-binding region cause an antithrombin-resistance phenotype. SPC シンポジウム 1. The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. 平成 30 年 6 月 28-30 日. 札幌
- 4) Akira Katsumi, Seara Ikeno, Hiroshi Watanabe, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima. Prevalence of venous thromboembolism (VTE) in a single institute. 第 80 回日本血液学会学術集会. 平成 30 年 10 月 12-14 日. 大阪
- 5) Seara Ikeno, Motohito Okabe, Yuka Kawaguchi, Marie Ohbiki, Yoonha Lee, Masahide Osaki, Miyo Goto, Hiroaki Araie, Takahiko Sato, Takanobu Morishita, Yukiyasu Ozawa, Akira Katsumi, Koichi Miyamura. Efficacy of Eculizumab for aplastic anemia developed to paroximal nocturnal hemoglobinuria after IST. 第 80 回日本血液学会学術集会. 平成 30 年 10 月 12-14 日. 大阪
- 6) 宮澤 憲治, 早川 裕二, 溝神 文博, 加藤 雅斗, 平野 隆司, 關 留美子, 勝見 章, 八田 裕之. 在宅におけるトイレの抗がん剤曝露による汚染調査. 第 72 回国立病院総合医学会 平成 30 年 11 月 9 日~10 日. 神戸

【酒井義人】

- 1) 酒井義人, 松井寛樹, 原田 敦, 小清水宏行, 伊藤定之, 伊藤研悠, 飛田哲朗. 歩行速度と腰部脊柱管狭窄症手術成績. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会 2018.4.12. 神戸
- 2) 酒井義人, 松井寛樹, 原田 敦, 小清水宏行, 伊藤定之, 伊藤研悠, 飛田哲朗. 骨粗鬆症性椎体骨折に対する積極的入院保存治療-骨粗鬆症とサルコペニアが治療に及ぼす影響-. 第 47 回日本脊椎脊髄病学会 2018.4.12. 神戸
- 3) 酒井義人. 高齢者の慢性腰痛とサルコペニア (招待講演) 第 130 回中部日本整形外科学会 災害外科学会 2018.4.20. 松山
- 4) 酒井義人. 加齢と慢性疼痛-高齢者慢性腰痛におけるサルコペニア (招待講演) 第 91 回日本整形外科学会学術集会 2018.5.27. 神戸
- 5) 酒井義人, 原田 敦. 歩行速度とサルコペニアの腰部脊柱管狭窄症手術成績に及ぼす影響. 第 55 回日本リハビリテーション医学会 2018.6.30. 福岡
- 6) Reiya Nishio, Kazuma Igarashi, Tadashi Ito, Yoshifumi Morita, Yoshihito Sakai, Kazunori Yamazaki. Evaluation Method for Function Decline in Proprioceptors in Elderly People with Low Back Pain, Proc. of the 12th international Convention on Rehabilitation Engineering and Assistive Technology (i-CREATE 2018, Shanghai, China), 2018.7.

7) 酒井義人, 老化と慢性疼痛 (招待講演) 第 26 回日本腰痛学会 2018.10.27. 浜松

【藤城 健】

1) 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

【保田知生】

1) 内服自己管理薬に関するインシデント事例の解析

二木 翔平, 川上 和宜, 川尻 恵子, 布施 卓美, 保田 知生

第 13 回医療の質・安全学会学術集会 (2018.11.24-24、名古屋)

2) 光学 3D 測定による体積測定の精度と健常人の弾性着衣のむくみ軽減効果

保田 知生, 高田 康平, 坂田 尚英

第 59 回日本脈管学会総会 (2018.10.25-27、広島)

3) 支持・緩和療法 ガイドラインにおける課題

奥坂 拓志, 小川 朝生, 余宮 きのみ, 丹藤 雄介, 藤森 麻衣子, 森 雅紀, 辻 哲也, 保田 知生, 坂本 はと恵, 鈴木 賢一, 眞島 喜幸

第 49 回日本臓器学会大会(2018.06.29-30、和歌山)

4) 災害における静脈血栓塞栓症予防と災害マニュアル:熊本震災・九州北部豪雨災害の経験から 日本静脈学会 災害対策委員会 災害対策に関するホームページ(仮)について

高瀬 信弥, 福田 幾夫, 孟 真, 相川 志都, 岩田 英理子, 植田 信策, 諸國 眞太郎, 榛沢 和彦, 星野 祐二, 保田 知生

第 38 回日本静脈学会総会 (2018.06.14-15、横須賀)

5) 災害における静脈血栓塞栓症予防と災害マニュアル:熊本震災・九州北部豪雨災害の経験から 大規模災害時の静脈血栓塞栓症予防のための弾性ストッキング分散備蓄計画

植田 信策, 孟 真, 星野 祐二, 細川 浩, 掃本 誠治, 諸國 眞太郎, 高瀬 信弥, 相川 志都, 岩田 英里子, 保田 知生, 福田 幾夫, 日本静脈学会災害対策委員会

第 38 回日本静脈学会総会 (2018.06.14-15、横須賀)

6) 癌専門病院と近隣の連携病院における静脈血栓塞栓症の治療に関する連携

保田 知生, 志賀 太郎, 庄司 正昭, 岩佐 健史, 高橋 寿由樹, 水野 篤, 西畑 庸介, 鈴木 健之 第 38 回日本静脈学会総会 (2018.06.14-15、横須賀)

7) 光学 3D 測定による弾性着衣のむくみ軽減効果の実証

坂田 尚英, 保田 知生 第 38 回日本静脈学会総会 (2018.06.14-15、横須賀)

【松下 正】

1) 血栓症を伴う新規変異を含む異常フィブリノゲン血症の分子遺伝学的解析 (Molecular genetic analysis of dysfibrinogenemia including novel mutations with thrombosis) (英語) ポスター 服部 有那, 高木 夕希, 田村 彰吾, 垣原 美

紗樹, 鈴木 幸子, 大平 晃也, 所 真昼, 早川 文彦, 兼松 毅, 鈴木 伸明, 松下 正, 小嶋 哲人 第 80 回日本血液学会学術集会 大阪市 2018/10/12-14

- 2) GPIIb 変異体を用いた VWF 活性とリストセチンコファクター活性の比較検討 ポスター 川上 萌, 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 篠原 翔, 新井 信夫, 梶浦 容子, 松下 正 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 札幌市 6/28-30
- 3) ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群(LAHPs)の 2 例 ポスター 兼松 毅, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 高木 明, 岸本 磨由子, 川上 萌[村田], 三田 直美, 小山 大輔, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 札幌市 6/28-30
- 4) キサンチンオキシダーゼ阻害薬はストレス誘発性高尿酸血症と血栓形成促進状態を抑制する(Xanthine oxidase inhibitor attenuates stress-induced hyperuricemia and prothrombotic state)(英語) 口演 竹下 享典, メメット・イスリー, 松下 正 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 札幌市 6/30
- 5) 脳梗塞を発症したフィブリノゲン異常症の分子病態機能解析 口演 ポスター 服部 有那, 垣原 美紗樹, 高木 夕希, 鈴木 幸子, 橋本 恵梨華, 坂根 寛人, 大平 晃也, 所 真昼, 田村 彰吾, 高木 明, 鈴木 伸明, 松下 正, 小嶋 哲人 第 40 回日本血栓止血学会学術集会 札幌市 6/30
- 6) 凝固波形解析を利用した新しい異常フィブリノゲン血症検出法 口演 鈴木 敦夫, 篠原 翔, 新井 信夫, 兼松 毅, 鈴木 伸明, 安藤 善孝, 松下 正 第 19 回日本検査血液学会学術集会 さいたま市 7/21-22
- 7) PT 試薬「レボヘム PT」の国際感度指数(ISI)検証と妥当性確認 口演 鈴木 敦夫, 小濱 清子, 坂東 孝彦, 新井 信夫, 安藤 善孝, 松下 正 第 19 回日本検査血液学会学術集会 さいたま市 7/21-22
- 8) PT・APTT とともに延長したことによりクロスミキシングテストを実施した 2 症例 口演 山本 ゆか子, 高津 真由美, 前田 奈弥, 亀山 なつみ, 名倉 鮎里, 井上 結以, 鈴木 敦夫, 梶浦 容子, 鈴木 伸明, 松下 正 第 19 回日本検査血液学会学術集会 さいたま市 7/21-22
- 9) 全自動血液凝固測定装置 CS-5100 を用いたフィブリノゲン抗原量測定の確立 口演 鈴木 敦夫, 池谷 均, 梶浦 容子, 松下 正 第 67 回日本医学検査学会 浜松市 5/13

【小嶋哲人】

- 1) 大平晃也, 田村彰吾, 坂根寛人, 所真昼, 垣原美紗樹, 服部有那, 橋本恵梨華, 鈴木幸子, 高木夕希, 高木明, 兼松毅, 岸本麻由子, 鈴木伸明, 松下正, 小嶋哲人: スプライシング異常を引き起こす血液凝固第 IX 遺伝子サイレント変異・血友病 B 分子病態 (0-001, P-002) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌、2018/6/29、国内
- 2) 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 高橋伸典, 田村彰吾, 兼松毅, 高木明, 小嶋俊久, 清井仁, 小嶋哲人, 石黒直樹, 松下正: 血友病 A において関節症の進行抑制には出血抑制よりも高い FVIII 活性が必要である (0-070) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌、2018/6/29、

国内

- 3) 鈴木幸子, 高木夕希, 坂根寛人, 橋本恵梨華, 垣原美紗樹, 服部有那, 大平晃也, 所真昼, 田村彰吾, 高木明, 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 松下正, 山崎鶴夫, 小嶋哲人: 血液凝固第 V 因子欠乏症を合併する血友病 A 症例: 第 2 報・凝血学的評価 (P-005) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌, 2018/6/29、国内
- 4) 鈴木敦夫, 鈴木伸明, 兼松毅, 岸本磨由子, 田村彰吾, 高木明, 川上萌, 梶浦容子, 小嶋哲人, 松下正: 凝固一段法と合成基質法による第 VIII 因子活性測定において乖離を示した血友病 A 症例 (P-008) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌, 2018/6/29、国内
- 5) 三田直美, 鈴木伸明, 鈴木敦夫, 兼松毅, 岸本磨由子, 高木明, 小嶋哲人, 松下正, 中村栄男: VWF K1362A ノックインマウスの解析 (P-054) 第 40 回日本血栓止血学会学術集会、札幌, 2018/6/29、国内
- 6) Tetsuhito Kojima: Antithrombin resistance: a unique inherited thrombophilia. Symposium 2: Enlarging horizon of thrombosis and hemostasis: emerging new therapeutic targets The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 2018/6/29、国内
- 7) Hattori Y, Takagi Y, Kakihara M, Suzuki S, Odaira K, Tokoro M, Tamura S, Suzuki N, Matsushita T, Kojima T: Functional analysis of a variant fibrinogen from dysfibrinogenemia patient with cerebral (P1-26) The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 2018/6/29、国内
- 8) Misaki Kakihara, Shogo Tamura, Yuna Hattori, Sachiko Suzuki, Koya Odaira, Mahiru Tokoro, Takeshi Kanematsu, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Haploid origin of unusual Inv22 X-chromosome carrying wild-type telomere region in severe hemophilia A patients (P1-38) The 10th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Sapporo 2018/6/29、国内
- 9) 高木明, 田村彰吾, 小嶋哲人: アンチトロンビン抵抗性の診断—凝検査法を中心に— (SY1-3) 第 19 回日本検査血液学会学術集会、大宮, 2018/7/21、国内
- 10) 田村彰吾, 高木明, 藤岡亮也, 服部有那, 垣原美紗樹, 高木夕希, 鈴木幸子, 高木夕希, 小嶋哲人: 血漿検体測定を目指したアンチトロンビン抵抗性凝固第 X 因子検出法の構築 (023-2) 第 19 回日本検査血液学会学術集会、大宮, 2018/7/21、国内
- 11) Shogo Tamura, Katsue Suzuki-Inoue, Yukio Ozaki, Tetsuhito Kojima: Peri-arteriolar megakaryopoietic microenvironment via reciprocal CLEC-2/PDPN axis mouse bone marrow (SY-7-6) 第 80 回日本血液学会学術集会、大阪、2018/10/12、国内

- 1 2) Yuna Hattori, Shogo Tamura, Misaki Kakihara, Sachiko Suzuki, Koya Odaira, Mahiru Tokoro, Humihiko Hayakawa, Tsuyoshi Kanemetsu, Nobuaki Suzuki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima: Molecular genetic analysis of dysfibrinogenemia including novel mutations with thrombosis (PS2-29-1) 第 80 回日本血液学会学術集会、大阪、2018/10/14、国内

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