

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) 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。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。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。クローン性造血は「単一の細胞を起源とする造血細胞集団」と定義され、従来造血器腫瘍と良性疾患の鑑別に使われてきた。近年健常高齢者の約10%に、MDSにおいて高頻度に認められる*DNMT3A*、*TET2*等の変異が認められることが報告された。この病態は未確定の潜在能を持つクローン造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential:CHIP)と呼ばれる。CHIP関連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、造血器腫瘍、2型糖尿病、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、全死亡率に関連があることが報告されつつある。日本の高齢者におけるCHIP関連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。これらの現状を踏まえて以下の臨床研究を計画

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

小原史也 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

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

1 高齢者貧血の病態に関する研究：

【目的】

1) 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(National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)における地域在住中高年者における貧血基準値の同定と、貧血罹患率推定、貧血の臨床的アウトカム(全死亡)に及ぼす影響を明らかにする。

2) UAEの病態解析

3) 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変異の頻度と、併存疾患発症率を調査する。

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】高齢者における歩行状態を独立歩行者と介助歩行者の比較から、介助歩行を必要とする臨床的関連因子を、RDWをはじめとした栄養学や体組成、姿勢異常の観点から解析することで、介護予防の一助とすることを目的とする。

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】高齢がん患者を対象に、がん薬物療法前後における高齢者機能評価ツールおよび運動機能評価の有効性とがん薬物療法による有害事象、合併症、在院日数、生存率との関連性

を後ろ向きに検討する。

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

【目的】高齢血友病 A および B 患者の責任遺伝子血液凝固第 VIII 因子遺伝子 (*F8*) および血液凝固第 IX 因子遺伝子 (*F9*) の病的バリエーションを明らかにし、高齢血友病患者の長期合併症と遺伝的素因の関係性を検討する。治療薬の進歩に伴い高齢の血友病患者が増加し、心血管疾患、生活習慣病、悪性腫瘍などの併発に注目が集まる中、日本の血友病患者における多施設共同前向きコホート研究(ADVANCE Japan)が 2019 年より実施されており、分担者施設はメイン登録施設となっている。今回 2022 年までの追跡結果がまとめられ、わが国における高齢の血友病患者の長期合併症の実態を明らかにする。

B. 研究方法

1 高齢者貧血の病態に関する研究

A) NILS-LSA データにおける貧血基準値の同定と、貧血罹患率推定

【方法】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 (白血球高値、CRP 高値、フェリチン低値、 $eGFR_{cre} < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) を満たすものを除外した。除外基準にあてはまらない男性 868 人、女性 652 人を対象に 40 歳以上の日本人の血球検査データ (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 $\pm 3SD$ 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 (平均 ± 1.96 標準偏差) で求めた。この基準値により各年代 (40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70-79 歳、 > 80 歳) 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、老年症候群罹患率等) に及ぼす影響を調査した。2,419 人 (男性 1,200 人、女性 1,219 人) を対象に Cox 比例ハザード回帰分析を行った。目的変数として全死亡、説明変数として Hb 値 (g/dl) (男性 13.5g/dl 未満、女性 12.0g/dl 未満)、調整変数として年齢、飲酒量 (g/日)、喫煙習慣 (有無)、BMI (kg/m²)、教育年数 (年)、 $eGFR_{cre}$ (ml/min/1.73m²) を使用した。統計解析は EZR software (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

【方法】対象：WHO 基準 (男性 Hb $< 13.0 \text{ g/dl}$ 、女性 Hb $< 12.0 \text{ g/dl}$) 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

【方法】対象：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の判明している3,201例（75.3±7.1歳、男性46.3%）を対象とした。先行論文から抽出したCHIP変異リスト（33遺伝子、5,040バリエーション）保有を「CHIP変異保有」と定義した。

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】運動器疾患の治療に際しRDW定量を行った65歳以上の高齢者3,640例のうち脆弱骨折の既往のある1,557を除いた2,083例（78.4±6.7歳、男性741例、女性1,342例）を対象とした。高RDW(>15%)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。各疾患治療成績とRDW値との関連を調査する。加齢に伴う独立歩行が不可能となるリスク因子につき検討した。

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) 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。あわせて高齢者における血栓・出血性素因を来す血液凝固異常症の遺伝的素因を明らかにする。

【方法】65歳以上の血友病Aおよび血友病B患者の遺伝子解析を行い、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、Gilbert score、Target jointの有無、定期的なNSAIDsの使用状況
- ・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・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)

本研究は、「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」ならびに「臨床研究法」を遵守して行なった。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。

- ・血液疾患における血栓止血性素因の症例対照研究 (No.1524)
- ・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)
- ・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)
- ・老年症候群における血液学的老化の研究 (No. 1581-2)
- ・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)

C. 研究結果

1 高齢者貧血の病態に関する研究：

A) NILS-LSAデータにおける貧血基準値の同定と、貧血罹患率推定

【結果】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。

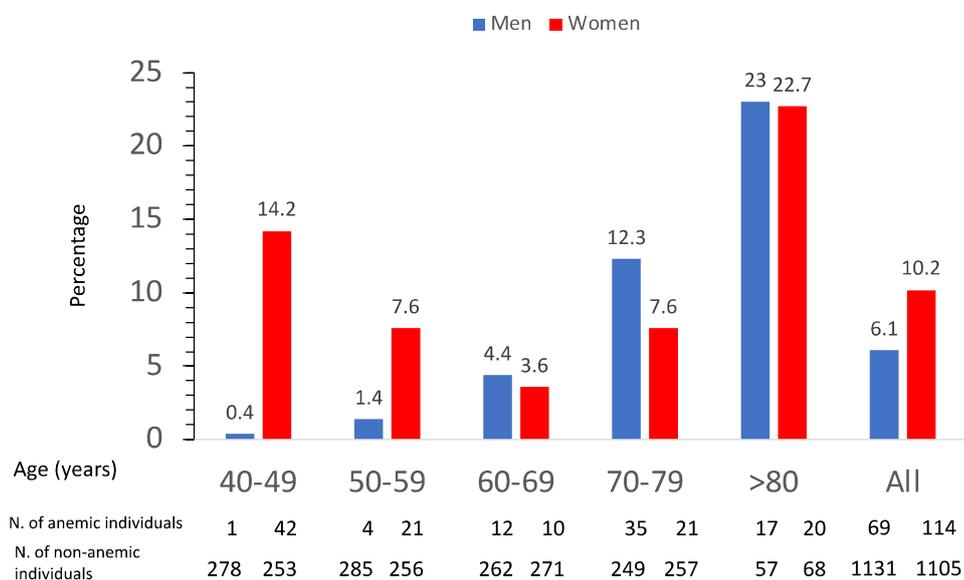
表1

Baseline characteristics of the cohort

	Anemic Individuals		Non-anemic Individuals		P-value
	(N=69)		(N=1131)		
Men					
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					
	Anemic Individuals		Non-anemic Individuals		P-value
	(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

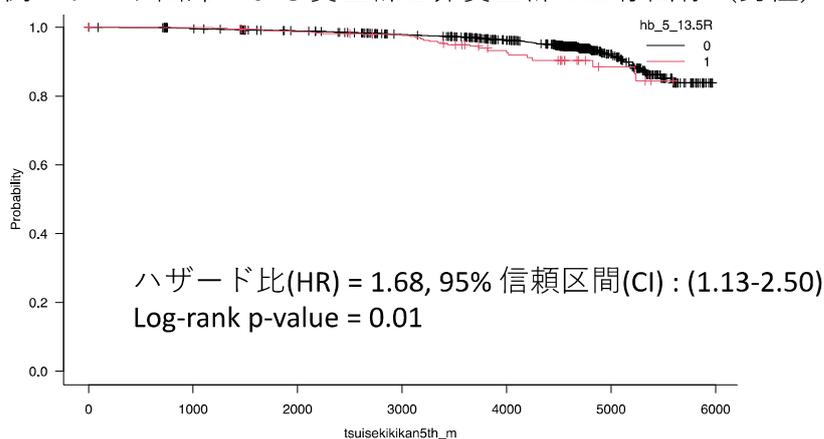


男性でHb13.5g/dl、女性でHb12.0g/dl未満に該当したのはそれぞれ6.1%、10.2%であった。男性の貧血罹患率は40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-79歳、80歳以上でそれぞれ0.4%、1.4%、4.4%、12.3%、23.0%で年齢と共に明らかな上昇を認め、80歳以上で急増していた。女性の貧血罹患率は40-49歳、50-59歳、60-69歳、70-

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）



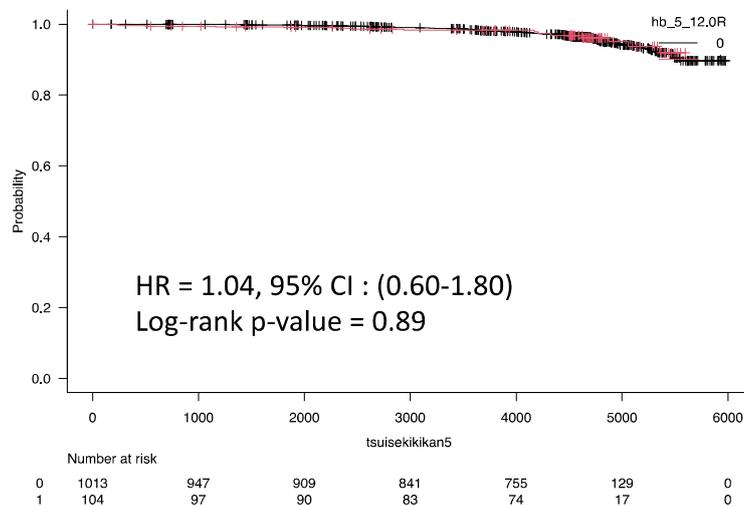
	Number at risk	0	1
	0	1039	61
	1000	995	59
	2000	947	48
	3000	883	41
	4000	786	21
	5000	128	6
	6000	0	0

	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P値
Age (years)	1.17	1.15	1.20	0.00
Alcohol consumption (g/day)	1.01	1.00	1.01	0.19
BMI (kg/m ²)	1.00	0.94	1.06	0.91
Education (years)	0.96	0.91	1.01	0.14
eGFRcre(<60min/ml/1.73m ²)	0.85	0.61	1.19	0.33
Hb < 13.5g/dl	1.68	1.13	2.50	0.01
Current smoker	1.71	1.21	2.41	0.00

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）



	ハザード比	95%信頼区間下限	95%信頼区間上限	P値
Age (years)	1.15	1.12	1.18	0.00
Alchol consumption (g/day)	1.00	0.95	1.05	0.90
BMI (kg/m2)	1.02	0.96	1.08	0.61
Education (years)	0.97	0.88	1.07	0.53
eGFRcre(<60min/ml/1.73m ²)	0.98	0.64	1.52	0.94
Hb < 12.0/dl	1.04	0.60	1.80	0.89
Current smoker	0.83	0.20	3.45	0.80

今後さらに貧血の介護情報に及ぼす影響を調査中である。

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)で貧血と診断され病因が特定できない患者を153例登録した。このうち69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

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、*TP53* 10個、*SF3B1* 12個、*CUX1* 10個、*JAK2* 8個、*SRSF2* 7個、*ASXL1* 5個の順で頻度

が高かった(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

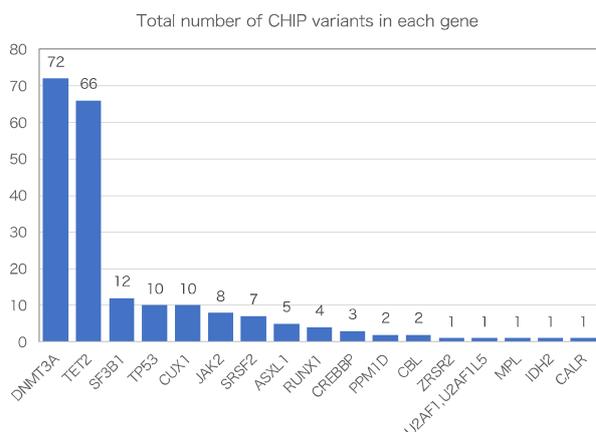
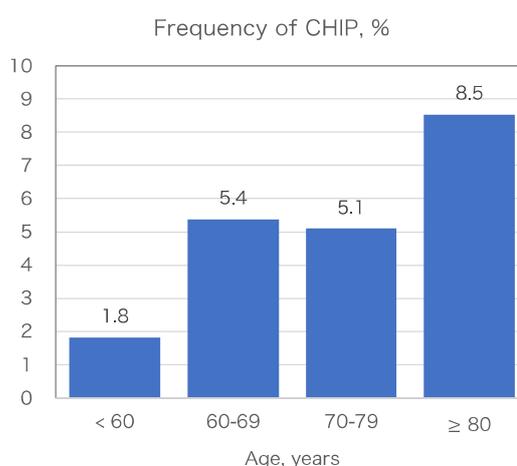


図3B 年代ごとのCHIP関連変異頻



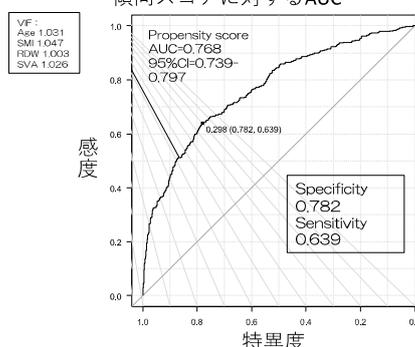
度

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、高齢者の運動器疾患に伴う独立歩行を妨げる因子として高RDWの関与が明らかとなった。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。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。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

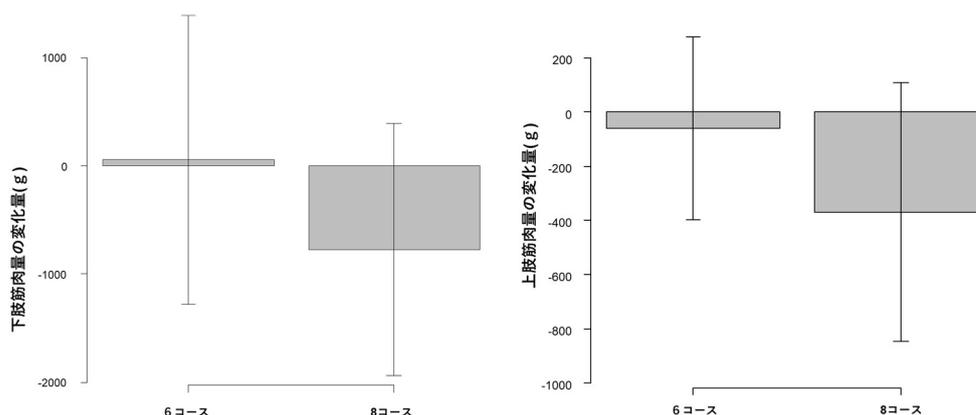


3. 高齢者機能評価ツール、運動機能評価を用いた高齢者化学療法に関する観察研究：

主任研究者の勝見、分担研究者の小原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・ドキシルビシン・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4)。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(図5)。有意差は検出されなかったが性別や抗がん剤投与量の減量についても筋肉量変化に関わることが示唆される結果だった。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。

図5 化学療法6コースと8コースでの上下肢筋肉量の変化量

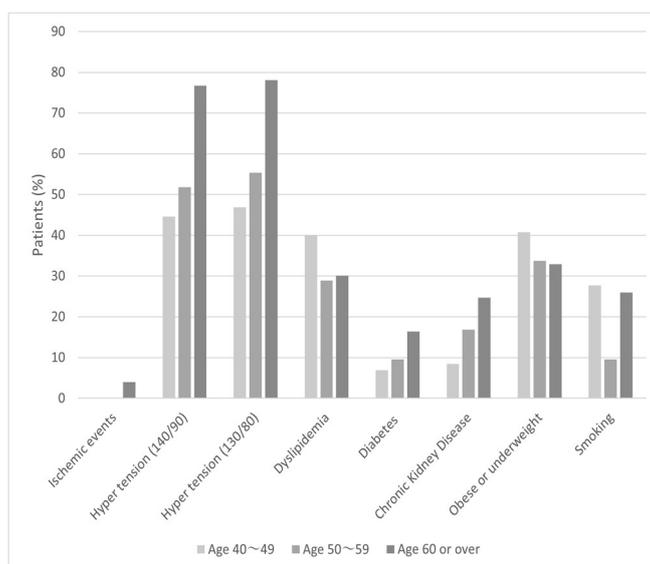


分担研究者の安藤による固形がんの研究計画書は生命倫理審査委員会の承認を得て(承認番号: 2022-0303)、症例集積を進めており、2023年度に97例の対象患者からの同意を得て調査を進めている。並行する観察研究として、高齢者ポリファーマシーの実態を明らかにするために、外来化学療法室でがん薬物療法を受けた高齢がん患者に対する処方の詳細を解析し(承認番号: 2022-0383)、高齢がん患者への処方の実態、転倒リスクとの関連を検討した。一般には65歳以上を高齢者と区分とするため、65-70歳代が対象の主体となる既報が多いなかで、今回、85歳以上の外来通院患者の処方内容の詳細について新たに報告した。多職種での対応、多診療科・地域との連携の重要性が示され、さらに転倒リスクとの関連など高齢者特有の問題点について院内での転倒記録に基づいたがん薬物療法患者におけるポリファーマシーの実態について解析を進めている(承認番号: 2023-0416)。高齢がん患者に関連した以下の学会発表、教育講演、シンポジウム、論文発表を行った。

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、令和5年度は高齢者血友病症例の臨床データ収集を行っている。令和6年度にかけてデータ収集継続と解析を実施する。また、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した（図6）。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。脳血管障害（CVD）による死亡はなかったが突然死1例を認めた。年齢・性別・人種が一致する健常人集団に対する対象集団のリスク比はベースライン時点と著変なく、集団全体の加齢による変化と考えた。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。

図6 ADVANCE JAPAN試験における成人血友病患者の併存疾患罹患率



分担研究者の田村により、高齢者血液凝固異常症における新規遺伝子探索を行っている。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230症例、血友病Bで75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。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ーションの傾向を検討していきたい。

D. 考察と結論

・NILS-LSA 第5次調査コホートにおける Hb 基準値は男性 13.5g/dl、女性 12.0g/dl であった。この値は女性で WHO 基準と等しく、男性でやや高かった。貧血罹患率は全年代で 7.6% (男性 6.1%、女性 10.2%) であった。男性は加齢に従い貧血罹患率は上昇し、70代では 12.3%、80代では 23% であった。女性は 40代と 80代の二峰性を示し 80代では約 23% であった。地域在住男性では、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。女性においては貧血 (Hb 12.0/dl 未満) は全死亡リスクに影響を与えなかった。60歳以上、70歳以上の女性に限定した解析においても同様の結果であった。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。貧血の要因については今後の検討課題であるが、地域在住日本人中高年者を対象に貧血の全死亡リスクへの影響を調べた研究報告はなく、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再解析を予定したい。高齢者の 5.8% が CHIP 変異を保有し、年齢とともに増加傾向を認められた。CHIP 変異保有者は慢性炎症の併存が示唆された。併存疾患の罹患率につき解析予定である。

・年齢、RDW (赤血球容積分布幅)、SMI (骨格筋指数)、SVA (体幹前傾の指標) 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。高齢者の老化を規定する因子の一つとして知られる RDW は、加齢とともに赤血球の大きさが多様化することを示す指標であり、癌患者や重度心疾患患者の予後予測に有用であるとする報告がある。近年では RDW が炎症との関連を示すことから、関節リウマチやメタボ症候群のバイオマーカーとしての有用性や、大腿骨頸部骨折や人工関節置換術後の死亡率にまで言及した研究報告がある。我々も骨粗鬆症性椎体骨折後の歩行能力に関する予後予測として、RDW に有用性を過去に報告している。RDW は赤血球の産生や循環内半減期の変化を反映しており、その病態基盤は慢性炎症と酸化ストレスであると考えられている。加齢性筋減少症であるサルコペニアにおいて senescence-associated secretory phenotype (SASP) が寄与していることが知られており、高齢者における独立歩行の限界を示す因子として骨格筋量の指標となる SMI と慢性炎症を示す RDW が多変量解析より得られたことは興味深い。高齢者においては骨格筋量の減少が下肢感覚機能の低下に関連していることから、本研究結果から得られた SMI と歩行機能の関連は高齢者の歩行状態においては臨床的に骨格筋の状態を考慮すべきことを示している。

・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

・2023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。

・中高年血友病患者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。なお、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し、初回解析結果が発表された（Nagao A, Matsushita T et al, Haemophilia. 2023 Nov;29(6):1519-1528）。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表（主任研究者）

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.

1. 論文発表 (分担研究者)

- 1) Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Norimitsu Wakao, Hiroki Matsui, Naoaki Osada, Reina Kaneko, Ken Watanabe. Skeletal muscle and fat mass reflect chronic pain in older adult. *Gerontol Geriatr Med*. 9: 1-7, 2023.

- 2) Norimitsu Wakao, Yoshihito Sakai, Naoaki Osada, Takaya Sugiura, Hiroki Iida, Yuto Ozawa, Atsuniko Hirasawa. Analysis of dynamic factors and spinal sagittal alignment in patients with thoracic spondylotic myelopathy. *Spine Surg Relat Res.* 7(2): 149-154, 2023.
- 3) Sadayuki Ito, Yoshihito Sakai, Kei Ando, Hiroaki Nakashima, Masaaki Machino, Naoki Segi, Hiroyuki Tomita, Hiroyuki Koshimizu, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Atsushi Harada, Shiro Imagama. Association between postoperative neck pain and intraoperative transcranial motor-evoked potential waveforms of the trapezius muscles in patients with cervical myelopathy who underwent cervical laminoplasty. *Asian Spine J.* 17(2): 330-337, 2023.
- 4) Sadayuki Ito, Yoshihito Sakai, Kei Ando, Hiroaki Nakashima, Masaaki Machino, Naoki Segi, Hiroyuki Tomita, Hiroyuki Koshimizu, Tetsuro Hida, Kenyu Ito, Atsushi Harada, Shiro Imagama. Neck pain after cervical laminoplasty is associated with postoperative atrophy of the trapezius muscle. *Nagoya J Med Sci.* 85(1): 103-112, 2023.
- 5) Norimitsu Wakao, Yoshihito Sakai, Tsuyoshi Watanabe, Naoaki Osada, Takaya Sugiura, Hiroki Iida, Yuto Ozawa, Kenta Murotani. Spinal pseudoarthrosis following osteoporotic vertebral fracture: prevalence, risk factors, and influence on patients' activities of daily living 1 year after injury. *Arch Osteoporos.* 18(1): 45, 2023.
- 6) Keitaro Kawai, Yoshiji Kato, Tadashi Ito, Kazunori Yamazaki, Jo Fukuhara, Yoshihito Sakai, Yoshifumi Morita. Biological responses to local vibratory stimulation for the lower legs and lower back and criterion values based on sweep frequencies of healthy individuals: An observational study. *Healthcare.* 11(16): 2243, 2023.
- 7) Tadashi Ito, Yoshihito Sakai, Keitaro Kawai, Kazunori Yamazaki, Hideshi Sugiura, Yoshifumi Morita. Proprioceptive reliance on trunk muscles for maintaining postural stability decreases in older patients with sagittal imbalance. *Gait Posture.* 105: 1-5, 2023.
- 8) Tadashi Ito, Hideshi Sugiura, Sho Narahara, Kentaro Natsume, Daiki Takahashi, Koji Noritake, Kazunori Yamazaki, Yoshihito Sakai, Nobuhiko Ochi. Relationship between low back pain and physical function in children: A cross-sectional study. *PLOS ONE* 18(11): e0293408, 2023.
- 9) 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 杉浦喬也 渡邊 研. 高齢者の慢性腰痛における難治性に関わる因子の検討. *J Spine Res.* 14: 884-890, 2023.
- 10) 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 渡邊 剛 長田直祥 渡邊 研. 腰部脊柱管狭窄症における黄色靭帯肥厚とインスリン抵抗性. *J Spine Res.* 14: 1184-1191, 2023.
- 11) Kamihara T, Kinoshita T, Kawano R, Tanaka S, Toda A, Ohara F, Hirashiki A, Kokubo M, Shimizu A. Upregulated Genes in Atrial Fibrillation Blood and the Left Atrium. *Cardiology.* 2024 Mar 7. Epub ahead of print. PMID: 38452746.
- 12) Takeuchi Y, Miyao K, Negishi S, Ohara F, Motegi K, Wakabayashi H, Yokota H, Kuwano S, Sawa H, Inagaki Y, Sawa M. Clinical Benefit of Low-Dose Antithymocyte Globulin-Thymoglobulin as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients Receiving Allogeneic

Peripheral Blood Stem Cell Transplantation from HLA-Identical Donors. *Transplant Cell Ther.* 2023 May;29(5):325.e1-325.e10.

- 13) Negishi S, Miyao K, Ohara F, Motegi K, Wakabayashi H, Yokota H, Kuwano S, Takeuchi Y, Sawa H, Inagaki Y, Sawa M. Feasibility of trimethoprim/sulfamethoxazole desensitization therapy in hematological diseases. *Clin Exp Med.* 2023 Aug;23(4):1285-1291.
- 14) Satoshi Furune, Yuichi Ando. Comment on: Carboplatin and irinotecan (CI) vs. carboplatin and etoposide (CE) for the treatment of extended-stage small-cell lung cancer in an elderly population: a phase II/III randomized control trial. *Lung Cancer.* 2023 Dec;186:107416.
- 15) Ando Y, Terada T. Consent in Pharmacogenetic Testing. *J Clin Oncol.* 2023 Aug 1;41(22):3875.
- 16) Hatta T, Hase T, Hara T, Kimura T, Kojima E, Abe T, Horio Y, Goto Y, Ozawa N, Yogo N, Shibata H, Shimokata T, Oguri T, Yamamoto M, Yanagisawa K, Ando M, Ando Y, Kondo M, Ishii M, Hasegawa Y. Adjustment of creatinine clearance for carboplatin dosing in Calvert's formula and clinical efficacy for lung cancer. *Cancer Med.* 2023 Aug;12(15):15955-15969.
- 17) Ando Y, Nishiyama H, Shimodaira H, Takano N, Sakaida E, Matsumoto K, Nakanishi K, Sakai H, Tsukamoto S, Komine K, Yasuda Y, Kato T, Fujiwara Y, Koyama T, Kitamura H, Kuwabara T, Yonezawa A, Okumura Y, Yakushijin K, Nozawa K, Goto H, Matsubara T, Hoshino J, Yanagita M; Chapter 3: Management of kidney injury caused by cancer drug therapy, from clinical practice guidelines for the management of kidney injury during anticancer drug therapy 2022. Committee of Clinical Practice Guidelines for the Management of Kidney Disease During Anticancer Drug Therapy 2022. *Int J Clin Oncol.* 2023 Oct;28(10):1315-1332.
- 18) Kato T, Kurasawa S, Takezawa K, Fujiwara Y, Yasuda Y, Ando Y. Efficacy and Safety of Anti-angiogenic Agents for Cancer Patients With Proteinuria or a History of Proteinuria: A Systematic Review. *Anticancer Res.* 2024 Mar;44(3):889-894. doi: 10.21873/anticancerres.16882.
- 19) Liang Y, Maeda O, Ando Y. Biomarkers for immune-related adverse events in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Jpn J Clin Oncol.* 2024 Apr 6;54(4):365-375.
- 20) Liang Y, Maeda O, Miyata K, Tanaka C, Kanda M, Shimizu D, Fukaya M, Koike M, Kodera Y, Ando Y. A feasibility study of modified docetaxel, cisplatin, and capecitabine for advanced gastric cancer followed by gastrectomy. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2023 Jul 5.

- 21) Liang Y, Maeda O, Miyata K, Kanda M, Sugita S, Shimizu D, Nishida K, Kodera Y, Ando Y. Genetic polymorphisms as predictive biomarkers of adverse events during preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2024 Feb;93(2):121-127.
- 22) Nakanishi K, Tanaka C, Kanda M, Miyata K, Furukawa K, Maeda O, Shimizu D, Sugita S, Kakushima N, Furune S, Kawashima H, Ando Y, Ebata T, Kodera Y. Low Expectancy of Conversion Surgery with R0 Resection in Patients with CEA > 5.0 ng/mL at the Initial RECIST Evaluation for Metastatic Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 29;15(21):5197.
- 23) Ito T, Mizuno K, Yamamoto T, Yasuda T, Yokoyama S, Yamamoto K, Imai N, Ishizu Y, Honda T, Hama M, Kataoka T, Shimokata T, Ando Y, Kawashima H. Outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced liver toxicity managed by hepatologists in a multidisciplinary toxicity team. *Hepatol Res*. 2024 Apr 4.
- 24) Maeda O, Furune S, Kanda M, Miyata K, Shimizu D, Sugita S, Nishida K, Ando M, Kodera Y, Ando Y. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with pegfilgrastim on day 3 as neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer. *Cancer Med*. 2024 Jan;13(2):e6974.
- 25) Ushijima F, Hase T, Yamashita Y, Kim H, Shimokata T, Kondo C, Sato T, Baba T, Watanabe S, Futamura K, Ando Y, Mizuno M, Ishii M. Durvalumab plus carboplatin-etoposide treatment in a patient with small-cell lung cancer on hemodialysis: a case report and literature review. *Int Cancer Conf J*. 2023 Dec 21;13(2):88-92.
- 26) Liang Y, Maeda O, Shimokata T, Yokota K, Koike H, Sakai T, Ikuta K, Urakawa H, Nishida Y, Akiyama M, Ando Y. Potential drug interactions between pazopanib and proton pump inhibitors/potassium-competitive acid blockers in patients with soft tissue sarcoma. *Int Cancer Conf J*. 2023 Nov 16;13(1):63-67.
- 27) Nakanishi K, Tanaka C, Kanda M, Miyata K, Machida N, Sakai M, Kobayashi D, Teramoto H, Ishiyama A, Sato B, Oshima T, Kajikawa M, Matsushita H, Ishigure K, Yamashita K, Fujitake S, Sueoka S, Asada T, Shimizu D, Sugita S, Kuwatsuka Y, Maeda O, Furune S, Murotani K, Ando Y, Ebata T, Kodera Y. Protocol of a phase II study investigating the efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus ramucirumab as a third-line or later treatment for advanced gastric cancer. *Nagoya J Med Sci*. 2024 Feb;86(1):43-51
- 28) Yanagita M, Muto S, Nishiyama H, Ando Y, Hirata S, Doi K, Fujiwara Y, Hanafusa N, Hatta T, Hoshino J, Ichioka S, Inoue T, Ishikura K, Kato T, Kitamura H, Kobayashi Y, Koizumi Y, Kondoh C, Matsubara T, Matsubara K, Matsumoto K,

- Okuda Y, Okumura Y, Sakaida E, Shibagaki Y, Shimodaira H, Takano N, Uchida A, Yakushijin K, Yamamoto T, Yamamoto K, Yasuda Y, Oya M, Okada H, Nangaku M, Kashihara N. Correction to: Clinical questions and good practice statements of clinical practice guidelines for management of kidney injury during anticancer drug therapy 2022. *Clin Exp Nephrol*. 2024 Feb;28(2):123-124.
- 29) Kenet G, Nolan B, Zülfikar OB, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, You CW, Vilchevska K, Bagot CN, Sharif A, Peyvandi F, Young G, Negrier CG, Chi J, Kittner B, Sussebach C, Shammas F, Mei B, Andersson SR, Kavakli K. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis (ATLAS-PPX). *Blood*. 2024 Mar 7;blood.2023021864.
- 30) Reding MT, Álvarez-Román MT, Castaman G, Janbain M, Matsushita T, Meijer K, Schmidt K, Oldenburg J. Interim analyses of the multinational real-world prospective cohort HEM-POWR study evaluating the effectiveness and safety of damoctocog alfa pegol in patients with hemophilia A. *Eur J Haematol*. 2024 Feb;112(2):286-295.
- 31) Kenet G, Young G, Chuansumrit A, Matsushita T, Yadav V, Zak M, Male C. The immunogenicity, safety, and efficacy of N8-GP in previously untreated patients with severe hemophilia A: pathfinder6 end-of-trial results. *J Thromb Haemost*. 2023 Nov;21(11):3109-3116.
- 32) Nagao A, Chikasawa Y, Sawada A, Kanematsu T, Yamasaki N, Takedani H, Nojima M, Fujii T, Suzuki N, Matsushita T, Higasa S, Amano K; ADVANCE Japan Working Group. Haemophilia and cardiovascular disease in Japan: Low incidence rates from ADVANCE Japan baseline data. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1519-1528.
- 33) Oldenburg J, Benson G, Chowdary P, Halimeh S, Matsushita T, Nørland A, Wahid MN, Nemes L. Cases of less-than-expected FVIII activity in previously treated patients during post-marketing surveillance of N8-GP. *Haemophilia*. 2023 Nov;29(6):1475-1482.
- 34) Matsuda N, Imai N, Yokoyama S, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Kawashima H. Clinical course and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and haemophilia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Oct 1;35(10):1211-1215.
- 35) Phua CW, Matino D, Kühnöl CD, Hegemann I, Matsushita T. Use of nonacog beta pegol during surgery in persons with hemophilia B: a case series. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023 Sep 21;7(7):102208.
- 36) Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K,

d'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Haaning J, Hald Jacobsen S, Mahlangu J, Mathias M, Nogami K, Skovgaard Rasmussen J, Stasyshyn O, Tran H, Vilchevska K, Villarreal Martinez L, Windyga J, You CW, Zozulya N, Zulfikar B, Jiménez-Yuste V; explorer7 Investigators. Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. N Engl J Med. 2023 Aug 31;389(9):783-794.

37) 松下正 先天性・後天性血友病診療の最前線 日本内科学会雑誌 (0021-5384) 112 巻 12 号 2287-2294 (2023.12)

2. 学会発表 (主任研究者)

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. 高齢造血管腫瘍患者に対するがんリハビリテーションプログラムの実行可能性の検証 中間報告 小原史也、勝見 章、橋本 駿、平沢勇夢、伊藤美由紀、大沢愛子、尾崎健一、伊藤直樹、市川美春、川村皓生、高橋智子、木ノ下智康、加賀谷斉、近藤和泉. NCGG 第 8 回サマーリサーチセミナー 2023 年 8 月 24 日 大府
4. 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

2. 学会発表 (分担研究者)

1. 酒井義人 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 渡辺 研. 高齢者慢性腰痛の予後に関わる因子の検討. 第 52 回日本脊椎脊髄病学会 2023. 4. 13-15. 札幌
2. 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥 金子怜奈. 高齢者慢性腰痛における骨格筋減少. 第 96 回日本整形外科学会学術総会 2023. 5. 10-14. 横浜
3. 酒井義人 渡邊 剛. 固有感覚を応用した高齢者腰痛治療. 第 60 回日本リハビリテーション医学会 2023. 6. 29. -7. 1. 福岡
4. 酒井義人 渡邊 剛 松井寛樹. Anisocytosis と骨密度、骨格筋量、姿勢異常の関連. 第 25 回日本骨粗鬆症学会 2023. 9. 30. 名古屋
5. 酒井義人 固有感覚機能診断の腰痛への応用 (招待講演). 第 50 回日本臨床バイオメカニクス学会 2023. 11. 11. 姫路
6. 酒井義人 渡邊 剛 若尾典充 松井寛樹 長田直祥. 骨格筋と腰痛 (招待講演). 第 31 回日本腰痛学会 2023. 12. 2. 徳島

7. 酒井義人 加齢と老化—高齢者はなぜ歩けなくなるのか?— (招待講演) 第44回
臨床歩行分析学会 2024. 3. 2. 名古屋
8. 抗胸腺細胞グロブリンを併用した同種造血幹細胞移植におけるレテルモビルの効果
の検討 根岸 修人, 宮尾 康太郎, 尾崎 宗海, 若山 知義, 山田 幸太郎, 沼田 将
弥, 小原 史也, 茂木 健太, 若林 浩也, 澤 ひとみ, 堺 寿保, 稲垣 裕一郎, 澤 正
史 日本血液学会学術集会 85 回 (2023. 10) 東京国際フォーラム
9. COVID-19 感染症を契機に難治性血球貪食リンパ組織球症を発症した症例
加藤 寛大, 稲垣 裕一郎, 尾崎 宗海, 若山 知義, 根岸 修人, 小原 史也, 茂木 健太,
若林 浩也, 澤 ひとみ, 宮尾 康太郎, 澤 正史 第 12 回日本血液学会東海地方会
2023. 5. 21 ウィンク愛知
10. 急性骨髄性白血病(AML)とびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)を同時に発症し
た1例 木和田 泰斗, 尾崎 宗海, 若山 知義, 根岸 修人, 小原 史也, 茂木 健太,
若林 浩也, 澤 ひとみ, 宮尾 康太郎, 稲垣 裕一郎, 澤 正史 第 12 回日本血液学会
東海地方会 2023. 5. 21 ウィンク愛知
11. 田村彰吾, 桂木裕実, 鈴木伸明, 岡本修一, 藤井渉, 鈴木敦夫, 兼松毅, 鈴木奈瑠子,
能藤日向子, 山崎智司, 小嶋哲人, 松下正, 早川文彦. 先天性無フィブリノゲン血症
2症例に同定したFGA exon 4 のホモ接合体欠失. 第45回日本血栓止血学会学術集会.
2023
12. 川口裕佳, 鈴木伸明, 鈴木奈瑠子, 岡本修一, 兼松毅, 鈴木敦夫, 田村彰吾, 小嶋
哲人, 牛田貴文, 今井健史, 小谷友美, 清井仁, 松下正 D ダイマーモニタリングに
よる血栓ハイリスク妊婦に対する抗血栓療法 当院における35症例. 第45回日本血
栓止血学会学術集会. 2023
13. 岡田 咲楽, 満間 綾子, 池田 義明, 安藤 雄一
外来化学療法室における高齢がん患者のポリファーマシー及び PIMs の実態
第7回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会 (Web 開催) 2023 年 6 月 3 日
14. 満間 綾子, 岡田 咲楽, 柳川 まどか, 池田 義明, 安藤 雄一
高齢がん患者における外来化学療法の現状
第34回日本老年医学会東海地方会 (ハイブリッド開催) 2023 年 10 月 21 日 名古
屋市
15. 岡田 咲楽, 満間 綾子, 宮崎 雅之, 池田 義明, 安藤 雄一
外来化学療法中の高齢がん患者におけるベンゾジアゼピン系薬剤(BEZ)処方と転倒
リスクの検討
第33回 日本医療薬学会学術集会 2023 年 11 月 3-5 日 仙台市
16. Tadashi Matsushita , Nobuaki Suzuki , Chiai Nagae , Azusa Nagao , Masahiko A
ndo , Yachiyo Kuwatsuka , Daisuke Nosaka , Yui Kyogoku , Tomomi Shimura , Keiji
Nogami AKATSUKI 48-Week Interim Analysis: Emicizumab and Immune Tolerance

Induction in People with Hemophilia A and Factor VIII Inhibitors ASH2023 (USA)
2023/12/10

16. 松下 正 血栓止血分野における基礎研究の臨床応用 第 85 回血液学会学術集会シンポジウム 6 2023/10/14
17. 松下 正 血液製剤の製造と輸血療法における品質改善 第 47 回日本血液事業学会総会 2023/10/3
18. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 松下 正 Clauss-CWA 法による異常フィブリノゲン血症スクリーニング 1 年間の単施設前向き観察研究 第 24 回日本検査血液学会学術集会 2023/7/29
19. 岡本 修一, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 兼松 毅, 鈴木 敦夫, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 清井 仁, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 患者由来 endothelial colony forming cell (ECFC) を用いた VWF 欠損状態における血管新生能の評価 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
20. 兼松 毅, 鈴木 伸明, 川口 裕佳, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 早川 文彦, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 血友病患者における抗血小板療法の現状 当施設での経験 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
21. 松下 正, Reding Mark T., Alvarez Roman Maria Teresa, Sanabria Martin, Castaman Giancarlo, Janbain Maissaa, Meijer Karina, Schmidt Kathrin, Oldenburg Johannes ダモクトコグアルファペゴルの実臨床下での有効性と安全性を評価する HEM-POWR 研究中間解析結果 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
22. 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 小林 亮太, 水野 成美, 尾崎 凌斗, 清井 仁, 松下 正, 嶋 緑倫 エミシズマブ出血予防投与を開始した難治性後天性血友病 A の一例 AGEHA 試験コホート 2 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15-17
23. 徳丸 星奈, 鈴木 伸明, 田村 彰吾, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 川口 裕佳, 小嶋 哲人, 早川 文彦, 松下 正 マウス下大静脈結紮モデルを用いたアンチトロンビンレジスタンスに対する抗血栓療法の検討 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
24. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 川口 裕佳, 岡本 修一, 兼松 毅, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 フィブリノゲン製剤の定期補充療法が有効であった先天性無フィブリノゲン血症の 1 例 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17
25. 田村 彰吾, 桂木 裕実, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 藤井 渉, 鈴木 敦夫, 兼松 毅, 鈴木 奈瑠子, 能藤 日向子, 山崎 智司, 小嶋 哲人, 松下 正, 早川 文彦 先天性無フィブリノゲン血症 2 症例に同定した FGA exon 4 のホモ接合体欠失 第 45 回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/17

26. 山崎 尚也, 近澤 悠志, 兼松 毅, 野島 正寛, 竹谷 英之, 鈴木 伸明, 澤田 暁宏, 藤井 輝久, 天野 景裕, 日笠 聡, 松下 正, 長尾 梓 成人血友病患者の合併症に関する多施設共同前向きコホート研究(ADVANCE Japan)ベースライン報告 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/16
27. 寺部 健哉, 鈴木 伸明, 松下 正, 高橋 伸典 血友病性関節症患者におけるフレイルの検討 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/16
28. 松下 正, Kenet Gili, Nolan Beatrice, Zulfikar Bulent, Antmen Bulent, Kampmann Peter, You Chur-Woo, Vilchevska Kateryna, Bagor Catherine N., Sharif Azizan, Peyvandi Flora, Young Guy, Negrier Claude, Quan Ting, Poloskey Stacey, Sussebach Christian, Shammass Fadi, Andersson Shauna, Mei Baisong, Kavakli Kaan 予防治療から切り替えた血友病 A/B を対象とした fitusiran の有効性/安全性を評価する第3相試験結果 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
29. 松下 正, ヒメネスジュステ・ビクター_, アングチャイスクシリ・パンテプ_, カスタマン・ジャンカルロ_, セポ・カタリナ_, ハニング・ジェスパー_, ハルドヤコブセン・ソニヤ_, マーラング・ジョニー, 野上 恵嗣, シャピロ・エイミー インヒビターを保有する血友病 A/B 患者におけるコンシズマブ第3相 explorer7 試験の主要解析結果 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
30. 荻原 建一, 長尾 梓, 天野 景裕, 竹谷 英之, 長江 千愛, 山下 敦己, 松下 正, 堀越 泰雄, 日笠 聡, 藤井 輝久, 酒井 道生, 白山 理恵, 笠原 正登, 嶋 緑倫, 野上 恵嗣 エミシズマブ投与下血友病 A インヒビター患者における破綻出血/手術時止血管理(UNEBI 研究)(第1報) 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15
31. 松下 正, Kenet Gili, Chuansumrit Ampaiwan, Young Guy, Yadav Vandana, Zak Marek, Male Christoph 治療歴のない重症血友病 A 患者に対する N8-GP の免疫原性・安全性・有効性(pathfinder6 最終結果) 第45回日本血栓止血学会学術集会 2023/6/15

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