

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究  
分担研究報告書

炎症性腸疾患における血栓症発症の頻度および危険因子に関する多施設共同研究

研究協力者 藤谷 幹浩 旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学 准教授

研究要旨：炎症性腸疾患(IBD)における血栓症合併の頻度は1~7.7%と健常人に比較して高率であると報告されているが、本邦のIBD患者の血栓症発症頻度に関する研究は少なく、多施設での前向き研究は行われていない。本研究は、IBD患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。昨年度は、当施設のIBD患者を対象とした単施設後ろ向き研究の結果から、IBD患者の血栓症発症頻度は健常者や他の消化管疾患患者に比べ高率であること、中心静脈カテーテルの挿入や血液凝固関連マーカーの異常等が危険因子であることを示した。今年度は、多施設前向き試験の研究計画を作成し、当施設の倫理委員会から承認を得て、本試験への患者のエントリーを開始した。現在、3施設で倫理委員会の承認を得ており、7施設で倫理委員会への申請中もしくは申請準備中である。順次登録が進んでおり、現在まで6例の登録があった。今後は参加施設での症例登録を進めていき、本邦におけるIBD患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにしていく。

共同研究者

安藤勝祥<sup>1</sup>、伊藤貴博<sup>1</sup>、稲場勇平<sup>1</sup>、上野伸展<sup>1</sup>、盛一健太郎<sup>1</sup>、前本篤男<sup>2、3</sup>、蘆田知史<sup>2、3</sup>、田邊裕貴<sup>1</sup>、高後 裕<sup>1</sup>

(旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野<sup>1</sup>、旭川医科大学消化管再生修復医学講座<sup>2</sup>、札幌東徳州会病院 IBD センター<sup>3</sup>、国際医療福祉大学病院消化器内科<sup>4</sup>)

A. 研究目的

欧米では、炎症性腸疾患(IBD)における血栓症合併の頻度は1~7.7%で、健常人と比較して高率であり、IBDは血栓症の独立した危険因子であると考えられている<sup>1)-3)</sup>。また、血栓症を合併したIBD患者は死亡率が高いとされる<sup>4)</sup>。一方、本邦におけるIBD患者の血栓症の合併頻度についてSonodaらが単施設の前向き研究を行っており、IBD患者(47人)の17%に静脈血栓症(無症候性を含む)を認め、高齢、内視鏡的重症度、Dダイマーおよびトロンビン-アンチトロンビン 複合体高値が危険因子であったと報告している<sup>5)</sup>。し

かし、本邦のIBD患者を対象とした大規模な多施設研究による血栓症の発症頻度およびその危険因子の解析は行われていない。

旭川医科大学病院(当院)では、preliminaryな解析として、IBD患者における血栓症の頻度や特徴について単施設後ろ向き研究を行った。対象は消化管疾患患者全897人で、疾患の内訳は炎症性腸疾患196人(UC 53人、CD 143人)、消化管癌273人、その他の消化管疾患430人であった(図1)。

患者背景		
	潰瘍性大腸炎(UC) (n=53)	クローン病(CD) (n=143)
年齢	44 (17-75) 歳	35 (15-76) 歳
性別	男:女 32:20	男:女 102:41
BMI	20.8 (15.4-33.6)	19.1 (14.3-24.5)
罹病期間	4 (0-26)年	13.5 (0.5-30)年
病型	Proctitis: left: total 0: 4: 48	ileitis: ileo-colitis: colitis 58: 78: 8
活動性(GAI/GDAI)	GAI 8.5 (1-16)	GDAI 152(83-317)
喫煙	7/53 (13.2%)	37/143 (25.9%)
血栓症の既往歴	0/53 (0%)	0/143 (0%)
中心静脈カテーテル	20/53 (37.7%)	42/143 (29.4%)
ステロイド使用	24/53 (45.3%)	6/143 (4.2%)
免疫調節剤使用	20/53 (37.7%)	31/143 (21.7%)
手術	3/53 (5.7%)	26/143 (18.2%)
糖尿病	1/53 (1.9%)	0/143 (0%)
脂質異常症	4/53 (7.5%)	2/143 (1.4%)
高血圧	4/53 (7.5%)	6/143 (4.2%)

図1

## 入院患者における静脈血栓症発症頻度の比較 -IBD vs 悪性腫瘍・他の消化管疾患入院患者-

2009～2011年 旭川医科大学 第三内科 消化管疾患全入院患者 897人

	入院患者数(人)	血栓症発症者数(人)	発症率
炎症性腸疾患	194	15	7.7%
潰瘍性大腸炎	53	10	17.3%
クローン病	141	5	3.4%
消化管癌	273	8	2.9%
他の消化管疾患	430	5	1.1%
合計	897	28	3.1%

図 2

## 静脈血栓症の発症頻度

炎症性腸疾患での静脈血栓症 15/196人(7.7%)

- 潰瘍性大腸炎 10/53人(17.3%)
  - 下肢深部静脈血栓症+肺血栓塞栓症 1人
  - 脳静脈洞血栓症 2人
  - 門脈・下腸間膜静脈血栓症 3人
  - カテーテル関連血栓症 4人
  - (全例中心静脈カテーテル、症候性 2人/無症候性 2人)
- クローン病 5人/143人(3.4%)
  - 下肢深部静脈血栓症 1人
  - カテーテル関連血栓症 4人
  - (中心静脈カテーテル 2人/中心静脈リザーバー 2人)
  - (症候性 2人/無症候性 2人)

図 3

解析の結果全炎症性腸疾患患者における静脈血栓症の発症者は 196 人中 15 人(7.7%)であった。潰瘍性大腸炎患者では 53 人中 10 人(17.3%)、クローン病患者では 143 人中 5 人(3.4%)が発症した。他疾患の発症頻度と比較した結果、消化管癌では 273 人中 8 人(2.9%)、その他の消化管疾患では 430 人中 5 人(1.1%)であり、IBD 患者において有意に頻度が高かった(図 2)。

発症部位はカテーテル関連と下肢深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、門脈・下腸間膜静脈血栓症が多くを占めた(図 3)。

また、潰瘍性大腸炎患者血栓発症群では、中心静脈カテーテル挿入例、大腸全摘後の症例が有意に多く、血液検査については、血清アルブミン低値、CRP 高値、D ダイマー高値の例が多かった(図 4)。

この解析結果にもとづいて、本研究では、IBD 患者における血栓症の頻度とその危険因子を、多施設前向き試験により明らかにすることを目的とした。

## UC入院患者での危険因子の検討② -入院時血液検査所見-

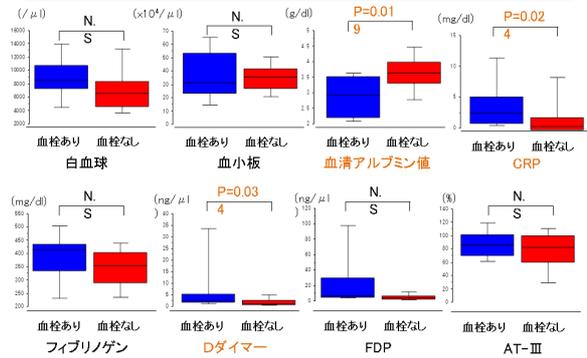


図 4

## B. 研究方法

### 1. 対象

- 1) 炎症性腸疾患群：当院および研究協力機関において確定診断された炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）の入院患者
- 2) 他の消化器疾患群：同時期に入院した他の消化器疾患患者

### 2. 評価項目

#### 1) 主要評価項目

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・クローン病）での静脈血栓塞栓症発症頻度

#### 2) 副次評価項目

他の消化器疾患に対する静脈血栓塞栓症発症リスク

血栓形成の部位・治療法・転帰（血栓消失の有無・治療に関連した合併症）

### 3. 評価方法

入院時（24 時間以内）に採血し、各検査項目の測定を行う。背景因子に関する患者情報を聴取する。血栓形成の評価は 入院後 48 時間以内と 入院 1 週間後から 2 週間以内までの 2 回とする。下肢 CT もしくは下肢超音波検査にて血栓形成の評価を行う。（下肢深部静脈血栓症を認めた際は胸部造影 CT にて肺血栓塞栓症の有無を確認する。）

### 4. 選択基準

#### 1) 性別・年齢は不問

#### 2) 文書同意取得患者

未成年では代諾者（保護者等）の文書同意を要する。

- 3)入院患者
- 4)血栓形成が発覚したという理由で入院した際にも登録可能である。
- 5)UC 術後のパウチ炎患者も登録可能。
- 6)消化器疾患は良性・悪性疾患いずれでも可能である。
- 7)炎症性腸疾患群への患者エントリーと同時期に入院した他の消化器疾患群の患者をエントリーする。
- 8)2 群間のエントリーにおいて患者年齢は前後 5 歳の差までとし、性別をマッチさせる。

#### 5. 除外基準

- 1)炎症性腸疾患群では、炎症性腸疾患および関連合併症以外の併存疾患のため、副腎皮質ステロイド薬や免疫調節剤・生物学的製剤の使用を必要としている患者。
- 2)重篤な循環器疾患（心不全・急性冠症候群など）・呼吸器疾患（呼吸不全・重症肺炎・気管支喘息重責発作など）などの重篤な併存疾患のため集中管理が必要である患者。
- 3)遠隔転移や重篤な臓器機能不全を有する、もしくは、終末期などで活動性が制限された悪性疾患患者。
- 4)分類不能腸炎など、炎症性腸疾患の確定診断がなされていない患者。
- 5)文書同意が得られない患者。

#### C. 研究結果

本研究計画はすでに旭川医科大学の倫理委員会から承認を得た。3 施設で倫理委員会の承認を得ており、7 施設で倫理委員会への申請中もしくは申請準備中であり、患者のエントリーが始まっている。すでに、6 例が登録された。潰瘍性大腸炎患者 5 例、クローン病患者 1 例が登録され、入院時に血栓症を認めた症例はなかったが、入院後 2 週間以内に 2 例で血栓症を発症した。詳細については、登録症例を増やし検討していく。

#### D. 考察

当院で行った単施設後ろ向き研究の結果か

ら、IBD患者では静脈血栓症の発症頻度は、他の消化器疾患の患者や健常人よりも高いと考えられた。また、血栓の発生部位は主に体幹と下肢であり、危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、大腸全摘手術、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値であった。

この結果を受けて、多施設前向き試験の研究計画を確定し、旭川医科大学倫理委員会の承認を得た。さらに、3 施設で倫理委員会の承認を得ており、7 施設で倫理委員会への申請中もしくは申請準備中であり、患者のエントリーが始まっている（図 5）。

#### 現時点での参加施設

参加施設	倫理委員会承認	倫理委員会申請中
旭川医科大学	○	
市立旭川病院	○	
札幌東徳州会病院		
旭川厚生病院		
弘前大学		○
滋賀医科大学		○
東京医科歯科大学		○
東京女子医科大学	○	
国際医療福祉大学病院		
京都大学		○

図 5

すでに、登録された 6 例のうち 2 例で入院 2 週間以内に血栓症の発症を認めた。今後は、参加施設を増やし、早期に目標症例達成することで、本邦における IBD 患者の血栓症発生頻度およびその危険因子を明らかにしていく。

#### E. 結論

本邦の IBD 患者の血栓症発症頻度および危険因子に関する多施設前向き試験の研究計画を確定し他施設での研究が開始している。今後は、早期に目標症例数を達成し、本邦における IBD 患者の血栓症発症頻度やその危険因子について明らかにする。成果について論文化を行い、世界に発信する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ando K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Ohtake T, Kohgo Y. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1 improves the intestinal injury by regulating apoptosis via trefoil factor 2 in mice with anti-CD3-induced enteritis. *Inflammatory Bowel Diseases* (in press)
2. Dokoshi T, Fujiya M, Tanaka T, Sakatani A, Inaba Y, Ueno N, Kashima S Goto T, Sasajima J, Tominaga M, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. A randomized study on the effectiveness of prophylactic clipping during endoscopic resection of colon polyps for the prevention of delayed bleeding. *Biomed Research International* (in press)
3. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of endoscopic mucosal resection (EMR) and submucosal dissection (ESD) for the treatment of colon neoplasms: A meta-analysis of studies comparing EMR and ESD. *Gastrointestinal Endoscopy* (in press)
4. Fujiya M, Kashima S, Ikuta K, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Saitoh Y, Kohgo Y. Decreased vessel networks and irregular vessel on narrow band imaging are useful findings to distinguish intestinal lymphoma from lymphoid hyperplasia. *Gastrointest Endosc* 80(6):1064-71, 2014.

5. Fujiya M, Konishi H, Kamel M.K.M, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. microRNA-18a induces apoptosis in colon cancer cells via the autophagolysosomal degradation of oncogenic heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1. *Oncogene* 33(40):4847-56, 2014.
6. Ueno N, Hasebe T, Kaneko A, Yamamoto M, Wang Y, Fujiya M, Kohgo Y, Kono T, Musch MW, Chang EB. TU-100 (Daikenchuto) and Ginger Ameliorate Anti-CD3 Antibody Induced T Cell-Mediated Murine Enteritis: Microbe-Independent Effects Involving Akt and NF- B Suppression. *PLoS One* 23;9(5):e97456, 2014.

### 2. 学会発表

1. Sakatani A, Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Fujibayashi S, Ando K, Ueno N, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Sato R, Kohgo Y. Usefulness of NBI for differentiating colon neoplasms from non-neoplasms: Based on results of our institutional experience and a meta-analysis of comparative studies. DDW 2014 (AGA), Chicago, 2014.05.06.
2. Tanaka K, Fujiya M, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Comparison of the efficacy and adverse events of endoscopic mucosal resection and submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms -Based on the results of our institute experience and a meta-analysis of comparative studies. DDW 2014 (AGA), Chicago, 2014.05.06.
3. Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Kohgo Y. A probiotic-derived polyphosphate improves the fibrosis in a murine model of chronic colitis via the

regulation of inflammation- and fibrosis-associated mediators. GI Research Academy 2014, Tokyo, 2014.06.06.

4. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. International session (Workshop 1) 「Host-microbial interaction in BD」 A novel host-microbial interaction via the uptake of probiotic-derived molecules by intestinal epithelia. JDDW 2014 (第56回日本消化器病学会、第88回日本消化器内視鏡学会、第12回日本消化器外科学会), Kobe, 2014.10.24.
5. 稲場勇平、藤谷幹造、高後 裕 . シンポジウム3「難治性クローン病：病態から考えた治療アプローチ」難治性クローン病に対する生物学的製剤使用に関する検討 . JDDW2014 (第56回日本消化器病学会、第88回日本消化器内視鏡学会、第12回日本消化器外科学会) 神戸、2014.10.23.
6. 藤谷幹造 . 潰瘍性大腸炎における粘膜治癒の診断と臨床的意義 . 第3回IBDを学ぶ会、浜松、2014.09.26.
7. 堂腰達矢、田中一之、坂谷慧、藤林周吾、野村好紀、上野伸展、嘉島伸、後藤拓磨、笹島

順平、稲場勇平、盛一健太郎、藤谷幹造、高後裕 . 当科における下部消化管緊急内視鏡についての検討 . 第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014.05.15.

8. 藤谷幹造 . 腸内細菌とIBD - 菌由来物質を用いた新規IBD治療薬の開発 . 第9回九州消化器GCAP療法研究会、福岡、2014.06.28.
9. 安藤勝祥、坂谷慧、堂腰達矢、田中一之、藤林周吾、上野伸展、嘉島伸、後藤拓磨、笹島順平、稲場勇平、伊藤貴博、盛一健太郎、田邊裕貴、藤谷幹造、高後裕 . 炎症性腸疾患における静脈血栓症の頻度・危険因子と発症リスクの階層化に関する検討 . 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014.4.23.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし