

合併症/副作用への対策プロジェクト 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：欧米からの報告によると、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される。しかし、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明らかにすることを目的とした。平成25年度に、当施設のIBD患者を対象とした単施設後ろ向き研究を行い、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明らかにした。平成26年度から本年度にかけて、入院患者を対象とした多施設前向き試験の研究計画を作成し、参加施設の募集と倫理委員会への申請を行った。計5施設で倫理委員会の承認が得られ、現在まで42例の症例登録があった。今回は、解析が終わった30例について検討した。その結果、炎症性腸疾患患者における血栓症発症頻度は20%であり、対照群の6.7%に比較して高い傾向にあった。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(国際医療福祉大学病院消化器内科)
稲場勇平(市立旭川病院消化器病センター)
野村好紀(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)
上野伸展(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)
盛一健太郎(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)
前本篤男(札幌東徳州会病院IBDセンター)
蘆田知史(札幌徳州会病院IBDセンター)
田邊裕貴(国際医療福祉大学病院消化器内科)
高後 裕(国際医療福祉大学病院消化器内科)
仲瀬裕志(京都大学医学部附属病院 消化器内科・内視鏡部)
山田聡(京都大学消化器内科)

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。また、血栓症を合併したIBD患者は死亡率が高いとされる。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らが自施設の炎症性腸疾患患者を対象に検討を行っており、IBD患者の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。しかし、本邦のIBD患者を対象とした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

A. 研究目的

欧米では、炎症性腸疾患(IBD)における血栓

人)、消化管癌 273 人、その他の消化管疾患 430 人であった。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 1)。

図 1 入院患者における血栓症の頻度

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%

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 ダイマー高値が危険因子と考えられた。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。

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。

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。

(倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会の承認を得て本研究を行う。

C. 研究結果

- 計5施設で倫理委員会の承認が得られ、現在まで42例の症例登録があった。解析が終了した30例について検討した。
- IBD群15例の内訳は潰瘍性大腸炎8例、クローン病7例であった。対照群は消化器癌や悪性腫瘍8例、憩室炎2例、出血性胃潰瘍1例、短腸症候群1例、肝膿瘍1例、術後吻合部狭窄1例、クラミジア腹膜炎1例であった(図2)。

図2 登録状況および中間解析症例の内訳

登録状況			
・登録症例 42例(進行中12例、解析終了30例)			
・解析終了症例の内訳			
IBD症例	15例	潰瘍性大腸炎	8
		クローン病	7
他の消化器疾患	15例	消化器癌	6
		悪性リンパ腫	1
		後腹膜腫瘍	1
		憩室炎	2
		出血性胃潰瘍	1
		短腸症候群	1
		肝膿瘍	1
		術後吻合部狭窄	1
		クラミジア腹膜炎	1

図3 各群の血栓症の頻度

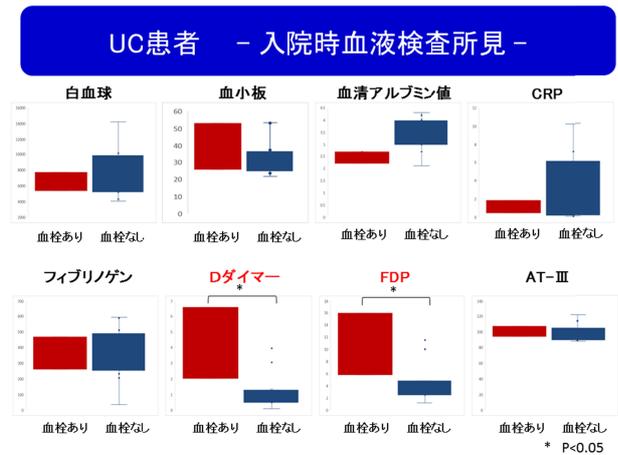
血栓の有無			
	症例数	血栓症発症者数	発症率
IBD	15	3	20%
潰瘍性大腸炎	8	2	25%
クローン病	7	1	14.3%
他の消化管疾患	15	1(入院時)	6.7%
消化管癌	8	1(入院時)	12.5%
消化器癌以外	7	0	0%

- 血栓の発症頻度は、IBD群20%、対照群6.7%であった(図3)。
- 血栓症の危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、Dダイマー高値、FDP高値であった(図4、5)。
- 現在、120例を目標に登録症例の追加を行っている。

図4 IBD患者の背景因子と血栓の有無

IBD患者 - 背景因子 -			
	血栓症発症群(n=3)	血栓症非発症群(n=12)	
年齢	51歳(49-80)	32.5歳(17-69)	
性別	男:女 0:3	男:女 6:6	
BMI	18.6	19.6	
罹病期間	4.7ヶ月	68.3ヶ月	
喫煙	0/3(0%)	0/12(0%)	
飲酒	0/3(0%)	2/12(16.7%)	
血栓症の既往	0/3(0%)	2/12(16.7%)	
中心静脈カテーテル	3/3(100.0%)	2/12(16.7%)	P<0.05
免疫調節剤使用	0/3(0%)	1/12(8.3%)	
ステロイド使用	1/3(33.3%)	3/12(25%)	
抗TNF-α抗体	1/3(33.3%)	9/12(75%)	
手術後(急性期)	0/3(0%)	1/12(8.3%)	
糖尿病	0/3(0%)	0/12(0%)	
脂質異常症	0/3(0%)	3/12(25%)	

図5 血液検査所見と血栓の有無



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、血栓形成の危険因子は、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(症例対照研究)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、参加施設を募集し計5施設で倫理委員会

の承認が得られた。現時点で、42例の登録があり、IBD群では高率(20%)に血栓症を合併していた。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。引き続き、IBD入院患者に対する抗血栓療法に関する介入試験を計画し、治療の介入基準を明らかにすることで、欧米と同様に本邦におけるIBD血栓症の診療の目安を示していく。

E. 結論

本邦のIBD入院患者における血栓症の発症頻度に関する多施設前向き試験(症例対照研究)の研究を進行中である。現時点で、42例の登録があり、IBD群では20%と高率に血栓症を合併していた。早期に目標症例を達成し、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。さらに、IBD入院患者に対する抗血栓療法に関する介入試験を計画し、治療の介入基準を明らかにする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakatani A, Fujiya M, Ueno N, Kashima S, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y. Lactobacillus brevis-derived polyphosphate inhibits colon cancer progression through the induction of cell apoptosis. *Anticancer Res* (in press)
2. Kono T, Fichera A, Maeda K, Sakai Y, Ohge H, Krane M, Katsuno H, Fujiya M. Kono-S anastomosis for surgical prophylaxis of anastomotic recurrence in Crohn's disease: an international multicenter study. *J Gastrointest Surg* (in press)
3. Takura T, Fujiya M, Shimada Y, Kohgo Y. Japanese Oncologists Perspectives for Health Economics on Innovative Cancer Treatments. *Int J Clin Oncol* (in press)
4. Addo L, Ikuta K, Tanaka H, Toki Y, Hatayama M, Yamamoto M, Ito S, Shindo M, Sasaki Y, Shimonaka Y, Fujiya M, Kohgo Y. The three isoforms of hepcidin in human serum and their processing determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-tandem MS). *Int J Hematol* (in press)
5. Goto T, Sasajima J, Koizumi K, Sugiyama Y, Kawamoto T, Fujibayashi S, Moriichi K, Yamada M, Fujiya M, Kohgo Y. Primary poorly differentiated squamous cell carcinoma of the extrahepatic bile duct: a case report. *Internal Medicine* (in press)
6. Saitoh Y, Inaba Y, Sasaki T, Sugiyama R, Sukegawa R, Fujiya M. Management of colorectal T1 carcinoma treated by endoscopic resection (EAST). *Digestive Endoscopy* (in press)
7. Tanaka K, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K, Tanabe H, Kohgo Y. Probiotic-derived polyphosphate improves the intestinal barrier function through the caveolin-dependent endocytic pathway. *Biochem Bioph Res Co* 27;467(4):847-52, 2015.
8. Konish H, Fujiya M, Ueno N, Moriichi K, Sasajima J, Ikuta K, Tanabe H, Tanaka H, Kohgo Y. microRNA-26a and -584 inhibit the colorectal cancer progression through inhibition of the binding of hnRNP A1-CDK6 mRNA. *Biochem Bioph Res Co* 20;467(3):541-8, 2015.
9. Fujiya M. A randomized controlled study shows high-dose barium impaction therapy to be a practical option for preventing the recurrence of colonic diverticular

- bleeding. *Evidence-based Medicine* 20(4):131, 2015.
10. Kashima S, Fujiya M, Konishi H, Ueno N, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. Polyphosphate, an active molecule derived from probiotic *Lactobacillus brevis*, improves the fibrosis in murine colitis. *Translational Research* 166(2):163-175, 2015.
 11. Utsumi T, Sasajima J, Goto T, Fujibayashi S, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Inamura J, Shindo M, Moriichi K, Fujiya M, Kohgo Y. The detection of pancreatic and retroperitoneal plasmacytoma helped to diagnose multiple myeloma: a case report. *Medicine* 94(27):e914, 2015.
 12. 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* 21(7):1541-52, 2015.
 13. Fujibayashi S, Goto T, Sasajima J, Utsumi T, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Moriichi K, Fujiya M, Kohgo Y. Intraductal cholangioscopic visualization of moving fasciola hepatica. *Gastrointestinal Endoscopy* 81(6):1485-6, 2015.
 14. Konishi H, Fujiya M, Kohgo Y. Host-Microbe Interactions via Membrane Transport Systems. *Environ Microbiol* 17(4):931-7, 2015.
 15. Takahashi N, Yoshizaki T, Hiranaka N, Kumano O, Suzuki T, Akanuma M, Yui T, Kanazawa K, Yoshida M, Naito S, Fujiya M, Kohgo Y, Ieko M. The production of coagulation factor VII by adipocytes is enhanced by tumor necrosis factor- or isoproterenol. *International Journal of Obesity* 39(5):747-54, 2015.
- 2.学会発表
1. Moriichi K, Fujiya M, Utsumi T, Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Kohgo Y. Quantification of autofluorescence imaging is useful for objectively assessing the severity of ulcerative colitis. DDW 2015 (ASGE), Washington DC, 2015.05.17
 2. Fujiya M. VTE complicating IBD: Are Asian patients at the same risk as Westerners? The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015.06.19
 3. Hiroki S, Sakatani A, Fujiya M, Kashima S, Tanabe H, Dokoshi T, Tanaka K, Ueno N, Goto T, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. A bamboo-like appearance is a characteristic finding of the upper GI in patients with Crohn's disease. Beijing, 2015.06.20
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
出願中 「抗腫瘍剤」特願 2016-9224