厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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（平成 28 年度）

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、その実態は不明である。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 54 例の症例登録があった。解析が可能であった 44 例について検討した結果、炎症性腸疾患患者における血栓症発症頻度は 18.2%であり、対照群の 4.5%に比較して高率であった。また、中心静脈栄養や脂質代謝異常が血栓発症の危険因子であった。今後は、IBD 入院患者を対象とした抗血栓療法による介入試験を行い、本結果を検証していく予定である。

共同研究者
安藤勝祥（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）
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）

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。また、血栓症を合併した IBD 患者は死亡率が高いとされる。米国 AGA からのコンセンサスステートメント（Nguyen GC, et al *Gastroenterology*, 2014）や欧州 ECCO のステートメント（Harbord M, et al. *J Crohns Colitis,* 2016）では、入院患者への抗血栓薬投与を推奨している。

一方、本邦における IBD 患者の血栓症の合併頻度に関しては、Sonoda らの自施設における研究のみである（IBD 患者の 17%に静脈血栓症あり）。

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。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

①他の消化器疾患に対する静脈血栓塞栓症発症リスク

②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①入院後 48 時間以内と②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。

（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 52 例の症例登録があった。解析が可能であった 44 例について検討した。
- IBD 群 22 例の内訳は潰瘍性大腸炎 12 例、クローン病 10 例であった。対照群は消化器癌や悪性腫瘍 12 例、憩室炎 2 例、悪性リンパ腫 1 例、後腹膜腫瘍 1 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、虚血性腸炎 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

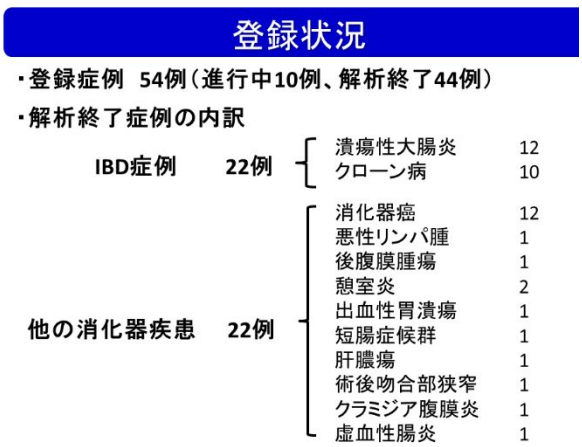
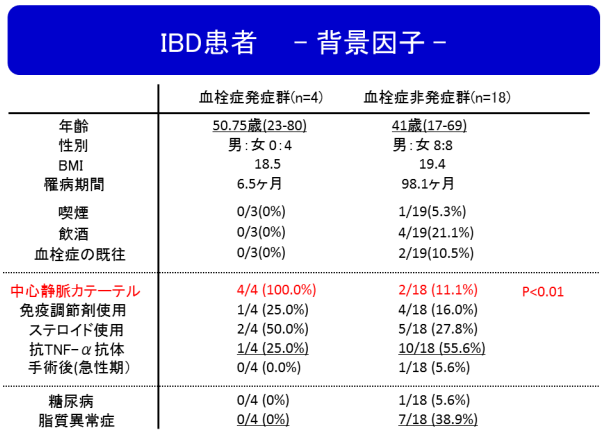


図 3　各群の血栓症の頻度

	症例数	血栓症発症者数	発症率
IBD	22	4	18.2%
潰瘍性大腸炎	12	3	25.0%
クローン病	10	1	10.0%
他の消化管疾患	22	1（入院時）	4.5%
消化管癌	12	1（入院時）	8.3%
消化器癌以外	10	0	0.0%

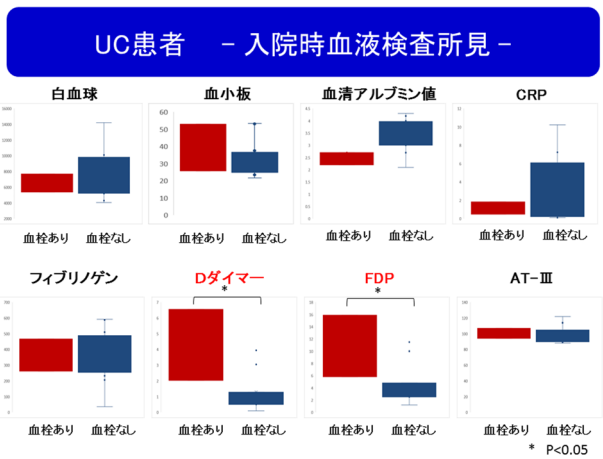
- 血栓の発症頻度は、IBD 群 18.2%、対照群 4.5%であった（図 3）。
- 血栓症の危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、D ダイマー高値、FDP 高値であった（図 4、5）。

図 4　IBD 患者の背景因子と血栓の有無



	血栓症発症群(n=4)	血栓症非発症群(n=18)	
年齢	50.75歳(23-80)	41歳(17-69)	
性別	男:女 0:4	男:女 8:8	
BMI	18.5	19.4	
罹病期間	6.5ヶ月	98.1ヶ月	
喫煙	0/3(0%)	1/19(5.3%)	
飲酒	0/3(0%)	4/19(21.1%)	
血栓症の既往	0/3(0%)	2/19(10.5%)	
中心静脈カテーテル	4/4 (100.0%)	2/18 (11.1%)	P<0.01
免疫調節剤使用	1/4 (25.0%)	4/18 (16.0%)	
ステロイド使用	2/4 (50.0%)	5/18 (27.8%)	
抗TNF-α抗体	1/4 (25.0%)	10/18 (55.6%)	
手術後(急性期)	0/4 (0.0%)	1/18 (5.6%)	
糖尿病	0/4 (0%)	1/18 (5.6%)	
脂質異常症	0/4 (0%)	7/18 (38.9%)	

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。そこで、多施設前向き試験（症例対照研究）を行った結果、IBD 群では高率 18.2%）に血栓症を合併しており、特に潰瘍性大腸炎に高頻度であった。これは、欧米から報告されているコホート研究の結果と同様であり、本邦においても IBD 合併血栓症に対する予防・治療の必要性が示唆される。現在、IBD 入院患者に対する抗血栓療法の介入試験を行い、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 合併血栓症の診療方針を確立していきたい。

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）を行った結果、IBD 患者では 18.2%と高率に血栓症を合併していた。今後、IBD 入院患者に対する抗血栓療法の介入試験を実施し、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. Ijiri M, Fujiya M (correspondence), Ueno N, Kashima S, Watari T, Fujii S, Okumura T. Syphilis infection throughout the whole gastrointestinal tract. *Endoscopy* (in press)
2. Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. The efficacy of autofluorescence imaging in the diagnosis of colorectal diseases. *Clin J Gastroenterol* 9(4):175-83, 2016.
3. Yamasaki K, Matsui T, Hisabe T, Yano Y, Hirai F, Morokuma T, Iwao Y, Matsumoto T, Ohi H, Andoh A, Esaki M, Aoyagi K, Sugita A, Nakase H, Fujiya M, Higashi1 D, Futami K. Retrospective analysis of growth speed of 54 lesions of colitis-associated colorectal neoplasia. *Anticancer Res* 36(7):3731-3740, 2016.
4. Iwama T, Sakatani A, Fujiya M (correspondence), Tanaka K, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K. Increased dosage of infliximab is a potential cause of Pneumocystis carinii pneumonia. *Gut Pathogens* 8:2, 2016.
5. Moriichi K, Fujiya M (correspondence), Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Dokoshi T, Fujibayashi S, Ando K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Inaba Y, Ito T, Tanabe H, Saitoh Y, Kohgo Y. Quantification of autofluorescence imaging can accurately and objectively assess the severity of ulcerative colitis. *International Journal of Colorectal Diseases* 30(12):1639-43, 2015.

2．学会発表

1. Moriichi K, Fujiya M, Iwama T, Sato H, Utsumi T, Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Goto T, Sasajima J. DDW 2016 (ASGE). San Diego, 2016.05.21
2. 藤谷幹浩.『内科疾患アップデート～2016 年』ミニレクチャー　炎症性腸疾患診療；最近の話題．日本内科学会北海道支部教育セミナー．札幌．2016.07.23
3. 藤谷幹浩．抗血栓薬と消化管出血．遠軽・紋別薬剤師会学術講演会．遠軽．2016.11.17

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