

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予防・治療に関する研究

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 (Ando K, Fujiya M, et al. *Intestinal Research*, in press)。また、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を行い、解析を終了した。その結果、炎症性腸疾患患者における血栓症発症頻度は 17.1% であり、対照群の 2.6% に比較して有意に高率であった。また、UC、中心静脈カテーテル挿入、総蛋白低値、FDP 高値が血栓症の危険因子であった。さらに、IBD 入院患者を対象とした抗血栓療法による介入試験を計画し、当大学での倫理審査を終了した。今後、この介入試験を多施設で行い、IBD 患者における抗血栓療法の有用性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)

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 1779 人で、疾患の内訳は炎症性腸疾患 340 人 (UC 89 人、CD 251 人)、消化管癌 557 人、その他の消化管疾患

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

882 人であった。解析の結果、炎症性腸疾患患者における静脈血栓症の発症者は 340 人中 24 人(7.1%)であった。潰瘍性大腸炎患者では 89 人中 15 人(16.9%)、クローン病患者では 251 人中 9 人(3.6%)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 557 人中 14 人(2.5%)、その他の消化管疾患では 882 人中 5 人(0.57%)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

	Inpatients	Inpatients developing venous thrombosis	Incidence rate
IBD	340	24	7.1%
UC	89	15	16.9%
CD	251	9	3.6%
Gastrointestinal cancer	557	14	2.5%
Cancer with distant metastasis or chemotherapy	303	12	4.0%
other	254	2	0.79%
Other gastrointestinal disease	882	5	0.57%
Total	1779	44	2.5% *; p<0.0001

UC、中心静脈カテーテル留置やステロイド使用、高齢、手術が有意に多く、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、抗血栓療法の介入による IBD 患者の血栓予防効果を明らかにすること、を目的とした。

B. 研究方法

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

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。

抗血栓療法の介入による IBD 患者の血栓予防効果

1. 対象

IBD の再燃による入院患者

2. 評価項目

1)主要評価項目

炎症性腸疾患の入院患者に対する未分画ヘパリン予防投与時の静脈血栓症発症率(予防投与開始後 2 週間経過時点)

2)副次評価項目

入院時(48 時間以内)の静脈血栓症発症率

入院 2~6 か月後の静脈血栓症発症率

未分画ヘパリン予防投与の期間(日)

出血性合併症の発症率

危険因子の個数ごとの静脈血栓症発症率

凝固線溶マーカー検査値の推移

血栓形成の部位・治療法・転帰)

3. 評価方法の概要

炎症性腸疾患と確定診断されている入院患者のリスク因子の評価を行い、入院 48 時間以内に超音波検査・造影 CT のいずれかもしくはその両者を用いて静脈血栓症の有無を評価する。未分画ヘパリン 5000 単位を 12 時間ごとに皮下注射もしくは、10000 単位を 24 時間かけて 3 日間以上持続投与する。4 日目以降は主治医が継続の要否や投与終了を総合的に判断する。ヘパリン予防投与の継続の有無にかかわらず、予防投与開始 2 週間後に超音波検査・造影 CT のいずれか、もしくはその両方で静脈血栓症の有無を評価する。

4. 選択基準

1) 性別は不問

2) 年齢 16 歳以上

3) 文書同意取得患者

16 歳以上 20 歳未満の対象者では本人及び代諾者(保護者等)の文書同意を要する*

4) 入院患者

5. 主な除外基準

1) 1 週間以内に Hb 2g/dl 以上の貧血進行を認める、もしくは Mayo 出血スコア 3 の出血がある患者(クローン病での出血でも UC での Mayo スコアに準ずる)。上記に該当しなくても、それに準ずる出血のリスクを有するような、担当医が抗凝固療法不適格と判断する活動期の患者。ただし、これらの患者も、研究に参加する患者と同等かそれ以上の血栓症リスクを有するため、下肢の皮膚合併症などの禁忌事項がない限りは弾性トッキングなどの理学的予防を行う。

2) 出血している、もしくは出血する可能性を有する患者(治療中の胃潰瘍・十二指腸潰瘍など消化性潰瘍を有する患者、DIC、特発性血小板減少性紫斑病や血友病など出血傾向を有する血液疾患患者、頭蓋内出血、喀血、月経期間中の患者)。ただし、潰瘍性大腸炎やクローン病に伴う大腸からの出血については、1)の基準を満たさない腸管からの出血がある場合は適格とする。

3)抗血小板薬・抗凝固薬を使用している患者(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得て本研究を行う。

C. 研究結果

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

・登録症例

計 5 施設で倫理委員会の承認が得られ、80 例が登録された。IBD41 例(UC 21 例、CD 20 例)、他の消化器疾患 39 例(消化器癌 16 例、悪性リンパ腫 1 例、後腹膜腫瘍 1 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、虚血性腸炎3例、大腸腺腫2例、小腸炎3例、膵炎2例、IPMN1例、腸管嚢胞様気腫症1例)であった。

・血栓の発症頻度は、IBD群17.1%、対照群2.6%であった(図2)。IBDの中ではUCが28.6%、CDが5.0%であった(図3)。

図2 血栓症の発症頻度

血栓症の発症頻度				
◆ 主要評価項目:入院時・入院1-2週間後での血栓症発症率				
	血栓症発症	血栓症非発症	合計	発症率
IBD	7	34	41	17.1%
他の消化器疾患	1	38	39	2.6%
	8	63	80	

RR 6.66 (95%CI 0.86-51.7) OR 7.66 (95%CI 0.91-361.0)

* p=0.057 (Fisher's exact test)
p=0.074 (χ^2 test)

図3 血栓症の発症頻度 - 疾患・時期別 -

血栓症の発症頻度 - 疾患・時期別での解析 -				
	症例数	総数	血栓症評価時期	
			入院時	入院1-2週間*
IBD	41	7 (17.1%)	4	6 (3)
潰瘍性大腸炎	21	6 (28.6%)	4	5 (2)
クローン病	20	1 (5.0%)	0	1 (1)
他の消化器疾患	39	1 (2.6%)	0	1 (1)
消化器悪性腫瘍	17	0 (0.0%)	0	0 (0)
悪性腫瘍以外	22	1 (4.5%)	0	1 (1)

* VTE診断数(新規発症数)

図4 IBD患者の背景因子と血栓の有無

IBD VTE危険因子の検討 - 背景因子 -			
	VTE group (n=7)	Non-VTE group (n=34)	P-value
年齢	54.9±21.3歳	43.0±18.4歳	NS(0.161)
性別(M/F)	2/5	22/12	NS(0.113)
BMI	20.7±3.8kg/m ²	20.3±3.1kg/m ²	NS
罹病期間(月)	40.1±66.7	86.3±91.6	NS(0.193)
UC/CD	6/1	15/19	NS(0.0931)
活動性(UC-CAI)	11.0±3.6	10.6±2.6	NS
喫煙	0/7(0%)	3/34(8.8%)	NS
飲酒	1/7(14.3%)	6/34(17.6%)	NS
血栓症の既往歴	0/7(0%)	2/34(5.9%)	NS
抗血栓薬	1/7(14.3%)	1/34(2.9%)	NS
心疾患	0/7(0%)	1/34(2.9%)	NS
神経疾患	1/7(14.3%)	1/34(2.9%)	NS
長期臥床	1/7(14.3%)	0/34(0%)	NS
中心静脈カテーテル	4/7(57.1%)	6/34(17.6%)	0.047
5ASA	4/7(57.1%)	25/34(73.5%)	NS
プレドニゾン	4/7(57.1%)	10/34(29.4%)	NS(0.217)
免疫調節剤	1/7(14.3%)	7/34(20.6%)	NS
抗TNF- α 抗体	2/7(28.6%)	18/34(52.9%)	NS
血球成分除去療法	0/7(0%)	3/34(8.8%)	NS
手術	0/7(0%)	3/34(8.8%)	NS

IBD VTE危険因子の検討 - 入院時血液検査所見 -

	VTE group (n=7)	Non-VTE group (n=34)	P-value
WBC (/ μ l)	7112±1746	7281±2710	NS
Hb (g/dl)	11.0±2.8	11.5±2.2	NS
Plt (10 ⁹ / μ l)	33.0±10.0	30.7±10.9	NS
T-P (g/dl)	5.8±0.75	6.7±0.68	0.0026
Alb (g/dl)	2.8±0.70	3.3±0.64	NS(0.105)
BUN (mg/dl)	9.4±3.6	8.8±3.4	NS
T-Chol (mg/dl)	134.1±19.6	147.2±40.0	NS
T-G (mg/dl)	98.0±21.9	92.7±41.6	NS
HbA1c (%)	5.5±0.29	5.7±0.41	NS
CRP (mg/dl)	2.8±4.9	3.2±4.8	NS
ESR 1hr (mm)	26.6±12.9	27.2±24.0	NS
PT-INR	1.05±0.07	1.07±0.08	NS
APTT (sec)	29.8±7.8	31.2±3.7	NS
Fib (mg/dl)	425.8±97.3	387.0±133.7	NS
D-dimer (ng/ μ l)	2.94±1.94	1.56±2.17	NS(0.242)
FDP (ng/ μ l)	8.08±5.07	4.25±2.75	0.013
AT-III (%)	84.6±38.7	92.0±16.5	NS
TAT (ng/ μ l)	6.60±3.98	3.64±2.91	NS(0.081)

・血栓症の危険因子は、中心静脈カテーテル挿入、総蛋白低値、FDP高値であった(図4)。

抗血栓療法の介入によるIBD患者の血栓予防効果

旭川医科大学倫理委員会にて研究計画の承認を得て、症例登録を開始した。今後、他施設での倫理申請を予定している。

D. 考察

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を行い、解析を終了した。その結果、炎症性腸疾患患者における血栓症発症頻度は17.1%であり、対照群の2.6%に比較して有意に高率であった。また、UC、UC、中心静脈カテーテル留置やステロイド使用、高齢、手術、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値が血栓発症の危険因子であった。以上の結果は、当科での後ろ向き研究と同様であり、IBD入院患者では血栓症の発症リスクが高いことが明らかになった。現在、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っており、今後、多施設試験へと進行していく予定である。本介入試験によって、IBD患者における抗血栓療法の有用性を明らかにする予定である。また、本研究の成果について診療ガイドラインへの掲載を目指していく。

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の結果、IBD

患者では 17.1%と高率に血栓症を合併していた。現在実施中の IBD 入院患者に対する抗血栓療法への介入試験によって治療介入の有用性を明らかにし、診療ガイドラインへの掲載を目指していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Fujiya M. Detection and characterization of colitis-associated cancer/dysplasia: Based on reports from the JDDW2017 and meta-analyses of prospective studies concerning endoscopic procedure.

Digestive Endoscopy (in press)

Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Tanaka K, Sakatani A, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Mizukami Y, Okumura T. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Intest Res* (in press)

Goto T, Fujiya M, Konishi H, Sasajima J, Fujibayashi S, Hayashi A, Utsumi T, Sato H, Iwama T, Ijiri M, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Mizukami Y, Kohgo Y, Okumura T. An elevated expression of serum exosomal microRNA-191, -21, -451a of pancreatic neoplasm is considered to be efficient diagnostic marker. *BMC Cancer* (in press)

Moriichi K, Fujiya M, Goto T, Okumura T. Echinococcosis infection diagnosed based on the histological findings of

a lymph node involvement obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopic ultrasound* (in press)

Nakajima S, Tanaka H, Sawada K, Hayashi H, Hasebe T, Abe M, Hasebe C, Fujiya M, Okumura T. Polymorphism of Receptor-Type Tyrosine-Protein Phosphatase Delta gene in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (in press)

Tanabe H, Ando K, Sato K, Ito T, Goto M, Sato T, Fujinaga A, Kawamoto T, Utsumi T, Yanagawa N, Ichiishi E, Otake T, Kohgo Y, Nomura Y, Ueno N, Sugano H, Kashima S, Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. Efficacy of Vonoprazan-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Multicenter Study and a Review of the Literature. *Dig Dis Sci* 62(11):3069-3076, 2017.

Honda S, Sawada K, Hasebe T, Nakajima S, Fujiya M, Okumura T. Tegafur-uracil-induced rapid development of advanced hepatic fibrosis. *World Journal of Gastroenterology* 23(31):5823-5828, 2017.

Tanaka K, Fujiya M, Sakatani A, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Goto T, Sasajima J, Moriichi K, Okumura T. Second-line therapy for Helicobacter pylori eradication causing antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 16(1):54, 2017. Nomura Y, Moriichi K, Fujiya M, Okumura

T. The endoscopic findings of the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Clin J Gastroenterol* 10(4):289-296, 2017.

Ijiri M, Fujiya M, Konishi H, Tanaka H, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Sasajima J, Ikuta K, Okumura T. Ferrichrome identified from *Lactobacillus casei* ATCC334 induces apoptosis through its iron binding site in gastric cancer cells. *Tumor Biology* 39(6):1010428317711311, 2017.

Takahashi K, Fujiya M, Ichihara S, Moriichi K, Okumura T. Inverted gastric adenocarcinoma of fundic gland mucosa type colliding with well-differentiated adenocarcinoma: a case report. *Medicine (Baltimore)* 96(23):e7080, 2017.

Takahashi K, Ito T, Sato T, Goto M, Kawamoto T, Fujinaga A, Yanagawa N, Saito Y, Sato K, Fujiya M. Endoscopic submucosal dissection for depressed-type early adenocarcinoma of the terminal ileum. *Internal Medicine* 56(10):1153-1156, 2017.

藤谷幹浩 . 腸内細菌を標的とした消化器疾患の治療法 . *INTESTINE* 21(4): 341-350, 2017.

2. 学会発表

Konishi H, Fujiya M, Ijiri M, Tanaka K, Fujibayashi S, Goto T, Kashima S, Ando K, Takahashi K, Ueno N, Sasajima J, Moriichi K, Tanaka H, Ikuta K, Okumura T. Ferrichrome, a tumor suppressive molecule derived from *Lactobacillus casei*, inhibits the progression of colorectal cancer via the endoplasmic reticulum stress pathway. DDW 2017

(AGA) Chicago 2017.05.06

Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Ueno N, Inaba Y, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Tanaka K, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Moriichi K, Mizukami Y, Yamada S, Nakase H, Okumura T. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in Japanese inpatients with inflammatory bowel disease: A retrospective and prospective study. AIBD2017 Orlando 2017.11.19

Moriichi K, Fujiya M, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Tanaka K, Takahashi K, Ando K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Ito T, Okumura T. Efficacy of quantitated autofluorescence imaging endoscopy in patients with ulcerative colitis: A multicenter study. AIBD2017 Orlando 2017.11.19

Matsuoka K, Naganuma M, Tanida S, Kitamura K, Matsui T, Arai M, Fujiya M, Horiki N, Nebiki H, Kinjo F, Miyazaki T, Matsumoto T, Esaki M, Mitsuyama K, Saruta M, Ido A, Hojo S, Takenaka O, Oketani K, Imai T, Tsubouchi H, Hibi T, Kanai T. Efficacy and safety of anti-fractalkine monoclonal antibody, E6011, in patients with Crohn's Disease who had lost response to anti-TNFalpha agents: A multicentre, open-label, Phase 1/2 study. ECCO2018 Vienna 2018.02.18

藤谷幹浩 . 潰瘍性大腸炎における臨床ニーズとモデル作製・評価「潰瘍性大腸炎における治療の現状・臨床ニーズ」. 技術情報協会セミナー、東京 2017.07.18

藤谷幹浩 . プロバイオティクス由来の活性物質ポリリン酸を用いた新規炎症性腸疾患治療薬の開発 . 疾病克服戦略会議 疾

病克服戦略会議 - 潰瘍性大腸炎 - 、東京

2017.09.21

井尻学見、藤谷幹浩、上野伸展、奥村利勝．乳酸菌由来フェリクロームによる抗腫瘍メカニズムの解析．第45回日本消化器免疫学会、東京 2017.09.28

藤谷幹浩．プロバイオティクス由来分子を用いた難病・癌治療薬の開発．第60回ヒューマンサイエンス・バイオインターフェース、東京 2017.11.27

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1 . 特許取得

該当なし

2 . 実用新案登録

該当なし

3 . その他

該当なし