

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 30 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健常人に比較し、約 2~3 倍と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や重篤化・死亡例の実態を明らかにすること、抗凝固薬による予防効果を検証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、平成 26 年度から 29 年度にかけて、多施設前向き試験を行い、IBD 入院患者の血栓症発症頻度は消化管癌を含む他の消化管疾患患者に比べ有意に高率であることを報告した(Ando K, Fujiya M, et al. *Intestinal Research* 2018)(Ando K, Fujiya M, et al. *Digestion* 2018)。また、平成 30 年度には血栓症による重篤化・死亡症例の実態調査と危険因子の解析を行うため、参加施設へアンケート調査を実施したところ、IBD 診療患者 約 30000 名のうち、血栓症発症 593 名中、重篤化・死亡例が 43 例(7.2%)あり、今後 2 次調査にて詳細の調査を予定している。さらに、IBD 入院患者を対象とした抗血栓療法による多施設による介入試験を開始しており、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）

た、血栓症を合併した IBD 患者は 10~25%程度の高い死亡率が報告されている。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 882 人であった。解析の結

#### 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、健常人と比較して約 2~3 倍と高率であり、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

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。本研究での血栓症合併による死亡率は4.2%(1/24例)であった。

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、本邦における血栓症合併IBD患者の重篤化・死亡例の頻度と特徴を調査すること、抗血栓療法への介入によるIBD患者の血栓予防効果と安全性を明らかにすること、を目的とした。

## B. 研究方法

### IBD患者における静脈血栓症の頻度とその危険因子：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。

#### 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。

### IBD患者における血栓症による重篤・死亡症例の実態：全国多施設調査

#### 1. 対象

炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)と確定診断されている患者

#### 2. 評価項目

##### 1) 主要評価項目:

IBDに合併する動静脈血栓症の死亡・重篤症例の頻度

##### 2) 副次評価項目:

IBDに合併する動静脈血栓症の発症頻度

IBDに合併する動静脈血栓症の死亡・重篤化の危険因子

IBDに合併する動静脈血栓症に対する抗凝固療法と出血性合併症の頻度

IBDに合併する動静脈血栓症による死亡・重篤化例における、発症から死亡・重篤化までの日数

IBD発症から動静脈血栓症発症までの期間

##### 3) 評価方法の概要

一次調査として、当院および共同研究施設でのIBD患者数と動静脈血栓症の発症症例、死亡・重篤化症例数をアンケート形式で調査する。各施設からのアンケート調査より、各実態数と動静脈血栓症の発症頻度および死亡・重篤化の頻度を集計する。その後、二次調査として、動静脈血栓症合併

IBD患者における患者背景因子、IBDに対する治療、血栓症の部位・症状・診断法、血栓症に対する治療法と死亡・重篤化の有無を含む転帰を個々の症例ごとに収集し、死亡・重篤化症例の特徴・危険因子の解析を行う。

#### 4. 選択基準

平成20年1月から平成29年12月までの間に当科および研究参加施設で診療されていた炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)と確定診断されている患者

#### 5. 除外基準

研究参加を拒否された患者

研究責任者が研究参加に不適格と判断した患者

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得て本研究を行う。

### 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 20 歳以上
- 3) 文書同意取得患者
- 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 患者における静脈血栓症の頻度とその

### 危険因子：多施設前向き試験

#### ・登録症例

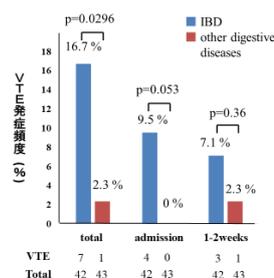
計 5 施設で倫理委員会の承認が得られ、85 例が登録された。IBD42 例（UC 22 例、CD 20 例）、他の消化器疾患 43 例（消化器癌 20 例、悪性リンパ腫 1 例、後腹膜腫瘍 1 例、憩室炎 2 例、出血性胃潰瘍 1 例、短腸症候群 1 例、肝膿瘍 1 例、術後吻合部狭窄 1 例、クラミジア腹膜炎 1 例、虚血性腸炎 3 例、大腸腺腫 2 例、小腸炎 3 例、機能性胃腸症 2 例、膵炎 2 例、IPMN 1 例、腸管嚢胞様気腫症 1 例）であった。

・血栓の発症頻度は、IBD 群 16.7%、対照群 2.3%であった（図 3）。IBD の中では UC が 27.2%、CD が 5.0%であった（図 2）。

・入院時と入院後 1-2 週間での期間別の静脈血栓症発症者の内訳は、入院時で 4 例、入院後の発症は 3 例であり、入院時にすでに血栓を有している症例と入院後に発症する症例が同程度という結果であった（図 2）。

図 2 血栓症の発症頻度

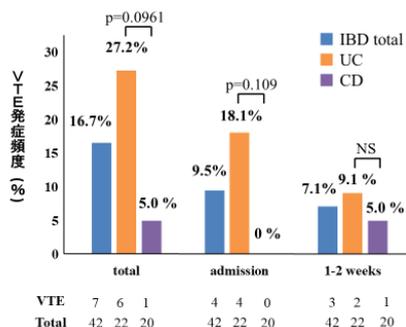
IBDと対照群における静脈血栓症発症頻度



Ando K, Fujiya M, et al. Digestion. 2018

図3 血栓症の発症頻度 - 疾患・時期別 -

IBD疾患別(UC/CD)の静脈血栓症発症頻度



Ando K, Fujiya M, et al. Digestion. 2018

・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、APTT 低値、FDP 高値であった。

IBD 患者における血栓症による重篤・死亡症例の実態：全国多施設調査

2019年1月現在、27施設29診療科より1次調査アンケートへの御回答を頂いている。30980名のIBD患者(UC 20468, CD 10462名)が診療されており、そのうち、血栓症発症者数は593名であった(動脈血栓症 275、静脈血栓症 318名)。血栓症発症者のうち、重篤化・死亡症例は43名であり、死亡症例は4名であった(図4)。今後重篤化・死亡症例の詳細について2次調査により収集し、重篤化・死亡症例の実態や危険因子について解析を進める予定である。

図4 血栓症合併 IBD 患者の重篤化・死亡症例- 1次調査の結果-

一次調査の結果			
	IBD全体	UC	CD
診療患者数(人)	30983	20468	10462
血栓症発症数(人)	593 (1.9%)	366 (1.7%)	192 (1.8%)
- 動脈血栓症(人)	275 (0.89%)	171 (0.83%)	104 (0.99%)
- 静脈血栓症(人)	318 (1.03%)	195 (0.95%)	88 (0.84%)
重篤・死亡症例(人)	43	-	-
- 死亡症例(人)	4	-	-

重篤・死亡症例の頻度: 全体 0.14% 血栓症発症者だと7.2%  
 死亡症例の頻度: 全体 0.013% 血栓症発症者だと0.67%

抗血栓療法の介入による IBD 患者の血栓予

防効果

当施設を含む3施設にて倫理審査済みであり、症例登録を進めている。2019年1月現在、12例の症例を登録している。

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、最終解析結果を報告した。炎症性腸疾患患者における血栓症発症頻度は16.7%であり、対照群の2.3%に比較して有意に高率であった。また、入院時と入院後の血栓症発症数は同程度であり、入院時であってもIBDの活動性の高い患者では入院患者と同程度の血栓症発症リスクを有していることが明らかとなり、IBD患者の血栓症スクリーニングのタイミングを検討する上で重要な結果であると考えられた。

欧米からの報告では血栓症合併IBD患者の高い死亡率が報告されており、欧米のガイドラインではIBD入院患者に対する抗凝固療法による血栓予防が推奨されている。しかし、今回の後ろ向き試験および前向き試験では無症候性の血栓症はどちらも7割程度と多かったことや、本邦における血栓症合併IBD患者の死亡率は明らかにされず、血栓症合併IBD患者の予後や血栓予防の有効性とその意義に関して明らかにしていく必要があると考えられる。そのため、現在進行中の全国調査により、血栓症合併IBD患者の重篤化・死亡頻度を明らかにすることに加え、抗凝固薬による血栓症予防の前向き介入試験により血栓症予防の有効性と安全性を明らかにすること、の両面から本邦における血栓症予防の意義と適応について更なる解明を目指していく。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 16.7%と高率に血栓症を合併していた。現在実施中の血栓症合併 IBD 患者の重篤化・死亡症例の実態に関する全国調査や IBD 入院患者に対する抗血栓療法の介入試験によって予防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

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* 16(3): 416-425, 2018

[Fujiya M](#), Kashima S, Sugiyama Y, Iwama T, Ijiri M, Tanaka K, Takahashi K, Ando K, Nomura Y, Ueno N, Goto T, Sasajima J, Moriichi K, Mizukami Y, Okumura T. Takayasu's Arteritis Associated with Eosinophilic Gastroenteritis, Possibly via the Overactivation of Th17. *Gut Pathogens* 10: 22, 2018

Dokoshi T, Zhang L, Nakatsuji T, Adase CA, Sanford JA, Paladini RD, Tanaka H, [Fujiya M](#), Gallo RL. Hyaluronidase inhibits reactive adipogenesis and inflammation of colon and skin. *JCI insight* 3(21):

e123072, 2018.

Tanabe H, Ando K, Ohdaira H, Suzuki Y, Konuma I, Ueno N, [Fujiya M](#), Okumura T. Successful medical treatment for a Crohn's disease patient with a perforation by a second-generation patency capsule. *Endoscopy International Open* 6(12): E1436-E1438, 2018

Takahashi K, [Fujiya M](#), Ueno N, Ando K, Kashima S, Moriichi K, Okumura T. Endoscopic fine-needle aspiration is useful for the treatment of pneumatosis cystoides intestinalis with intussusception. *American Journal of Gastroenterology* 114(1): 13, 2019.

Ando K, [Fujiya M](#), Nomura Y, Inaba Y, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Iwama T, Ijiri M, Takahashi K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Akasaka K, Fujii S, Yamada S, Nakase H, Okumura T. The incidence and risk factors of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease: A prospective multicenter cohort study *Digestion*. in press

[藤谷幹造](#). X 炎症性腸疾患の患者指導、QOL 病診連携の推進. 日本臨床 76(増刊号 3): 586-591, 2017

[藤谷幹造](#). 文献紹介 IBD 注目の Key 論文 潰瘍性大腸炎患者における青黛の治療効果に関する多施設無作為化比較試験 IBD Research 54(10): 1217-1222, 2018

[藤谷幹造](#). 炎症性腸疾患治療の最前線 日本病院薬剤師会雑誌 2018

### 2. 学会発表

[Fujiya M](#), Ueno N, Kashima S, Tanaka

K, Sakatani A, Moriichi K, Konishi H, Okumura T. Probiotic-derived super-long-chain polyphosphate induces mucosal healing in patients with refractory ulcerative colitis FALK symposium IBD and Liver: East Meets West Kyoto 2018.9.7

Ando K, Fujiya M, Nomura Y, Inaba Y, Kobayashi Y, Murakami Y, Iwama T, Kunoki T, Ijiri M, Takahashi K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Yamada S, Nakase H, Okumura T. The incidence of venous thromboembolism with inflammatory bowel disease in Japanese inpatients: A prospective cohort study. AOCC2018 Shanghai 2018.6.21

Tanida S, Matsuoka K, Naganuma M, 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. Multiple ascending dose, open-label, phase 1/2 study of E6011, an anti-fractalkine monoclonal antibody, to investigate the safety and clinical response in patients with Crohn's disease DDW2018 Washington D.C. 2018.6.2

Fujiya M. Probiotic-derived small molecules: applications for inflammatory gut diseases and cancers Seminar in Department of Pediatrics University of California Davis Sacramento 2018.6.1

藤谷幹造. 細菌由来抗腫瘍物質の同定と抗腫瘍作用の解析 平成 30 年度北海道腸内細菌叢研究会 研究発表会 札幌

2018.10.4

藤谷幹造. 通常・拡大・自家蛍光内視鏡および MRI による炎症性腸疾患の重症度診断 第 36 回日本大腸検査学会総会 岩手 2018.10. 13

藤谷幹造、盛一健太郎、奥村利勝 シンポジウム 6 「炎症性腸疾患における内視鏡的重症度分類とその意義」通常・拡大観察、AFI による潰瘍性大腸炎の重症度評価 JDDW2018 (第 96 回日本消化器内視鏡学会総会) 神戸 2018.11.2

藤谷幹造. 乳酸菌由来抗腫瘍分子の同定と作用機序解析 第 14 回日本食品免疫学会 2018 年度大会 東京 2018.11.15

藤谷幹造、奥村利勝 ワークショップ 1 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸による腸バリア機能増強作用と新規治療への応用 第 46 回日本潰瘍学会 名古屋 2018.12.1

井尻学見、藤谷幹造、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

藤谷幹造. 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

#### I.