

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：欧米では、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 関連血栓症の発症頻度や危険因子に関する研究は少なく、その実態は不明である。我々はこれまでに、本症に関する単施設後ろ向き研究、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）。平成 30 年度からは、IBD 関連血栓症の頻度および重篤化・死亡症例の危険因子に関する全国実態調査を行った。その結果、IBD 診療患者 31818 名のうち血栓症発症者が 598 名（1.9%）、重篤化・死亡例が 45 例（7.5%）であった。重篤化・死亡の危険因子は低年齢、罹病期間が短い、高い疾患活動性、CRP・D-dimer・FDP 高値であった（中間解析結果）。次年度に追加のデータ収集を行い、最終解析結果を公表する。また、IBD 患者 17263 例の診療報酬データを解析した結果、IBD 関連血栓症の頻度は 1.2%であった。現在、IBD 入院患者を対象とした多施設介入試験により、IBD 患者における積極的抗血栓療法の有用性を検証中である。

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（札幌医科大学消化器内科）
山田聡（京都大学消化器内科）
田中一之（旭川厚生病院消化器科）
櫻井俊之（東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科）
猿田雅之（東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科）
八月朔日秀明（防衛医科大学校 消化器内科）
穂苅量太（防衛医科大学校 消化器内科）
岡 昌平（岡山大学 消化器内科）
平岡佐規子（岡山大学 消化器内科）
加賀谷尚史（金沢医療センター 消化器内科）
田中敏宏（関西医科大学 第三内科）
福井寿朗（関西医科大学 第三内科）
鳥巢剛弘（九州大学 消化管内科）

齋藤大祐（杏林大学 第三内科）
久松理一（杏林大学 第三内科）
長堀正和（東京医科歯科大学 消化器内科）
加藤真吾（埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科）
志賀永嗣（東北大学 消化器内科）
角田洋一（東北大学 消化器内科）
渡辺憲治（兵庫医科大学 腸管病態解析学）
中村志郎（兵庫医科大学 炎症性腸疾患内科）
池内浩基（兵庫医科大学 炎症性腸疾患外科）
林 亮平（広島大学 消化器・代謝内科）
田中信治（広島大学 内視鏡診療科）
蛇川大樹（宮城県立こども病院 消化器科）
佐々木誠人（愛知医科大学 消化管内科）
飯塚政弘（秋田赤十字病院 消化器内科）
飯島英樹（大阪大学 消化器内科）
水島恒和（大阪大学 消化器外科）
小林清典（北里大学 新世紀医療開発センター）
小林 拓（北里大学北里研究所病院 IBD センター）
内山和彦（京都府立医科大学 消化器内科）
長沼 誠（慶応義塾大学 消化器内科）
金井隆典（慶応義塾大学 消化器内科）
江崎幹宏（佐賀医科大学 光学医療診療部）
飯田智哉（札幌厚生病院 IBD センター）
田中浩紀（札幌厚生病院 IBD センター）
馬場重樹（滋賀医科大学 消化器内科）
安藤 朗（滋賀医科大学 消化器内科）

清水俊明 (順天堂大学 小児科)
 福田勝之 (聖路加国際病院 消化器内科)
 鈴木英雄 (筑波大学 消化器内科)
 大北喜基 (三重大学 消化管・小児外科)
 松岡克善 (東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)

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、健常人と比較して約 2~3 倍と高率である。また、血栓症合併 IBD 患者の死亡率は 10~25% 程度と高率である。そのため、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、入院患者への予防的抗血栓薬投与を推奨している。

一方、本邦における IBD 患者における血栓症の合併頻度について、Sonoda らは自施設症例の検討から 17% と報告している。我々は旭川医科大学病院 (当院) の IBD 患者 340 人の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結果、IBD 患者における血栓症の頻度は 7.1% (UC 16.9%、CD 3.6%) であった。他疾患の血栓発症頻度と比較した結果、消化管癌では 2.5%、その他の消化管疾患では 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

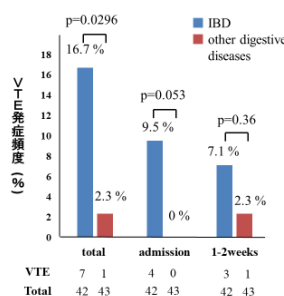
UC、中心静脈カテーテル留置やステロイド使用、高齢、手術、血清アルブミン低値、CRP 高値、D ダイマー高値が危険因子と考えられ

た。本研究での血栓症合併による死亡率は 4.2 % であった。

さらに、IBD 患者における血栓症の頻度と危険因子に関する多施設前向き試験を行った結果、血栓の発症頻度は IBD 群 16.7%、対照群 2.3% であった (図 2)。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 (図 3)。

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

今年度は、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、診療報酬データを用いて IBD 合併血栓症の頻度を明らかにすること、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た(承認番号 18139)。

診療報酬データを用いた IBD 合併血栓症の頻度

1 . データソース

レセプトデータは Japan Medical Data Center のデータを用いた。登録数は約 560 万人であり主に 65 歳未満が対象であった。

2 . 期間

直近 5 年間とした。

3 . 検討項目

・ IBD (UC, CD) における血栓症発生率

・ 血栓症発生のリスク因子

* なお、血栓症発症の定義は以下の両者を満たすものとした。

・ 観察期間内に新規の確定診断病名 (ICD-10 コード) がある。

・ その前後 1 ヶ月間に血栓症の治療薬剤処方 or 診療行為がある。

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、もしくはその両者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 患者における血栓症による重篤・死亡症例の実態：全国多施設調査

2020 年 1 月現在、30 施設 32 診療科より 1 次調査アンケートへの御回答を頂いた。31818 名の IBD 患者（UC 21063, CD 104702 名）が診療されており、そのうち、血栓症発症者数は 598 名（1.9%）であった。血栓症発症者のうち、重篤化・死亡症例は 43 名（7.5%）であり、死亡症例は 4 名であった（図 3）。今後重篤化・死亡症例の詳細について調査を継続し、その実態や危険因子に

ついて解析を進める予定である。

図 3 血栓症合併 IBD 患者の血栓症発症頻度、重篤化・死亡症例

一次調査の結果			
	IBD全体	UC	CD
診療患者数(人)	31818	21063	10702
血栓症発症数(%)	598 (1.88%)	371 (1.76%)	192 (1.79%)
- 動脈血栓症(%)	276 (0.87%)	172 (0.82%)	104 (0.97%)
- 静脈血栓症(%)	322 (1.01%)	199 (0.94%)	88 (0.82%)
重篤・死亡症例	45	-	-
- 死亡症例	5	-	-

重篤・死亡症例の頻度: 全体 0.14% 血栓症発症者中 7.5%
死亡症例の頻度: 全体 0.016% 血栓症発症者中 0.84%

診療報酬データを用いた IBD 合併血栓症の頻度

IBD 患者 16273 例を解析した結果、血栓症の発症例は 197 例（1.2%）であった。また、血栓症の危険因子は心疾患、遺伝性凝固障害、悪性腫瘍、手術であった（図 4）。

図 4 診療報酬データ解析による IBD 合併血栓症の頻度

レセプトデータを用いた解析 — 結果の概要 —

1. **IBDにおけるVTE発生率**
IBD: 197/16273例 (約1.2%)
UC: 144/13585例 (約1.0%)
CD: 62/3443例 (約1.8%)
2. **VTE発生リスク因子**
IBD: **心疾患**(OR3.5)、**遺伝性凝固障害**(OR7.9)、**悪性腫瘍**(OR1.5)、**手術**(OR3.7)
UC: 心疾患、悪性腫瘍、手術
CD: 手術

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 4 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、21 例の症例を登録している。

D. 考察

IBD 合併血栓症の頻度、重篤化・死亡例の

全国調査を行った。その結果、31818名のIBD患者（UC 21063, CD 104702名）うち血栓症発症者数は598名（1.9%）であった。また、重篤化・死亡症例は43名（7.5%）であり、死亡症例は4名であった。また、診療報酬データの解析を行った結果、IBD患者16273例における血栓症の発症例は197例（1.2%）であった。前者は10年間の累積頻度、後者は5年間の累積頻度であることから、IBD患者の罹病期間全体（50-60年間）ではさらに高頻度であることが予想される。

また、これまで行った単施設後ろ向き研究、多施設前向き観察研究、全国調査（中間解析）診療報酬データ解析研究を総括すると、血栓症の危険因子として、入院、高い疾患活動性、高齢者、手術、中心静脈栄養、CRP、Dダイマー高値などが挙げられる。これら危険因子を持つIBD患者では血栓症スクリーニングを積極的に行うことが重症化を予防する上で重要であると考えられ、血栓を認めた場合は躊躇せず抗血栓療法を行うべきと考えられた。

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入院患者に対する予防的抗血栓療法が推奨されている。しかし、本邦における血栓症合併IBD患者の死亡率は比較的low、予防的抗血栓療法の意義に関しては明らかにされていない。現在進行中の予防的抗血栓療法に関する前向き試験によりその有効性と安全性を明らかにすることが重要であると考えられた。

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して、全国調査（中間解析）診療報酬データ解析研究を行った。その結果、5～10年間の血栓症発症頻度は1-2%と考えられた。IBD患者の罹病期間全体（50-60年

間）を考慮すると、さらに高頻度であることが予想される。また、IBD関連血栓症の危険因子は入院、高い疾患活動性、高齢者、手術、中心静脈栄養、CRP、Dダイマー高値などであり、これらの因子を考慮して、積極的な血栓症スクリーニングが必要であると考えられた。血栓予防治療の是非に関しては今後の検討課題と考えられる。

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, 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* 100(4): 229-237, 2019.

Horioka k, Tanaka H, Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, Okuda K, Asari M, Shiono H, Ogawa K, Shimizu K. Acute Colchicine Poisoning Causes Endotoxemia via the Destruction of Intestinal Barrier Function: The Curative Effect of Endotoxin Prevention in a Murine Model. *Digestive Diseases and Sciences* 65(1): 132-140, 2020.

藤谷幹浩、上野伸展．潰瘍性大腸炎 Matts の分類（内視鏡所見による分類）. *胃と腸* 54(5): 701, 2019.

2.学会発表

Moriichi K, Fujiya M, Kobayashi Y, Ijiri M, Murakami Y, Iwama T, Kunogi T, Sasaki T, Takahashi K, Ando K, Ueno N, Kashima S, Tanabe H, Okumura T. Prediction of relapse in patients with ulcerative colitis using conventional endoscopy and autofluorescence imaging. DDW2019 San Diego, 2019.05.18.

A Konishi H, Fujiya M, Kita A, Tanaka H, Kashima S, Sakatani A, Dokoshi T, Ando K, Ueno N, Moriichi K, Iwama T, Takahashi K, Murakami Y, Ikuta K, Mizukami Y, Goto T, Okumura T. Abnormal activation of hnRNPA0 inhibits cancer cell apoptosis and promotes excessive mitosis in cancer cells. DDW2019 San Diego, 2019.05.18.

村上雄紀、安藤勝祥、杉山雄哉、岩間琢哉、久野木健仁、佐々木貴弘、高橋慶太郎、上野伸展、嘉島伸、盛一健太郎、田邊裕貴、藤谷幹造、糸井志麻、奥村利勝。不明熱が診断の契機となり、腎機能障害・二次性血小板増多症を伴った MEFV 遺伝子変異合併クローン病の一例。第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会。福岡 2011.11.29.

安藤勝祥、杉山雄哉、村上雄紀、岩間琢哉、久野木健仁、佐々木貴弘、高橋慶太郎、上野伸展、嘉島伸、盛一健太郎、田邊裕貴、藤谷幹造、奥村利勝。寛解維持療法中の潰瘍性大腸炎患者における通常・拡大内視鏡観察による活動性のモニタリングと治療適正化に関する検討。第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会。福岡 2011.11.29.

杉山雄哉、上野伸展、村上雄紀、岩間琢哉、佐々木貴弘、久野木健仁、

高橋慶太郎、安藤勝祥、嘉島伸、盛一健太郎、田邊裕貴、藤谷幹造、奥村利勝。シンポジウム 1「Total care for IBD whole life-IBD special situation における適切なアプローチ」当院における潰瘍性大腸炎患者の臨床経過に対する発症年齢層別の検討。第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会。福岡 2011.11.29.

岩間琢哉、安藤勝祥、稲場勇平、杉山雄哉、村上雄紀、久野木健仁、佐々木貴弘、高橋慶太郎、上野伸展、嘉島伸、盛一健太郎、田邊裕貴、山田聡、仲瀬裕志、藤谷幹造、奥村利勝。炎症性腸疾患入院患者における静脈血栓塞栓症の発症頻度：多施設前向き試験。JDDW2019 神戸 2019.11.21.

上野伸展、藤谷幹造、奥村利勝。ワークショップ 8「小腸疾患診療の現状と今後の展望」クローン病小腸評価における MR-e、拡散強調画像、腸管動画撮像法と小腸カプセル内視鏡の相関性とその有用性に関する検討。第 105 回日本消化器病学会総会 金沢 2019.05.10.

安藤勝祥、藤谷幹造、奥村利勝。シンポジウム 3「消化器疾患におけるサルコペニア」クローン病に対する生物学的製剤投与時における骨格筋筋肉量・内臓脂肪量と臨床経過。第 105 回日本消化器病学会総会 金沢 2019.05.10.

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