

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括／分担研究報告書（令和2年度）

## 炎症性腸疾患関連血栓症の全国調査および予防的抗血栓療法の有効性

研究協力者：藤谷幹浩

所属施設：旭川医科大学内科学講座 病態代謝・消化器・血液腫瘍制御内科学分野  
(消化器・内視鏡学部門)

役職：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。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31993名のうち血栓症発症者が604名(1.9%)、そのうち動脈血栓症278例、静脈血栓症328例であった。重篤化・死亡例は65例(10.7%)であった。重篤化・死亡の危険因子は低年齢(45歳以下)、高い疾患活動性、血栓症の発生部位(脳・心・肺血管)であった(投稿中)。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)  
穂苺量太(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(九州大学消化器内科)

齋藤大祐(杏林大学医学部消化器内科学)  
久松理一(杏林大学医学部消化器内科学)  
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)  
虻川大樹(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や欧州ECCOのステートメントでは、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のIBD患者340名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。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。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。

今年度は、①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に関する調査を完了し、集計・解析すること、②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

### 1. 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:

① IBDに合併する動静脈血栓症の発症頻度

② IBDに合併する動静脈血栓症の死亡・重篤化の危険因子

③ 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

④ 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

⑤ 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。

#### (3) 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

#### (4) 除外基準

1) 研究参加を拒否された患者

2) 研究責任者が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）。

## 2. 抗血栓療法介入による 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

- ①入院時（48 時間以内）の静脈血栓症発症率
- ②入院 2～6 か月後の静脈血栓症発症率
- ③未分画ヘパリン予防投与の期間（日）
- ④出血性合併症の発症率
- ⑤危険因子の個数ごとの静脈血栓症発症率
- ⑥凝固線溶マーカー検査値の推移
- ⑦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可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。

### (3) 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

### (4) 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。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た（承認番号 17092）。

## C. 研究結果

### 1. 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

30 施設 32 診療科より 1 次調査の御回答を頂いた。31993 名の IBD 患者（UC 21186 名, CD 10754 名）のうち、血栓症発症者数は 604 名（1.89%）であった。そのうち、動脈血栓が 278 例（0.87%）、静脈血栓が 328 例（1.03%）であった。重篤化・死亡症例は 65 名（10.7%）であり、死亡症例は 6 名であった（表 1）。

表 1 一次調査の結果

	IBD全体	UC	CD
診療患者数(人)	31993	21186	10754
血栓症発症数(%)	604 (1.89%)	374 (1.77%)	195 (1.81%)
- 動脈血栓症(%)	278 (0.87%)	175 (0.83%)	103 (0.96%)
- 静脈血栓症(%)	328 (1.03%)	202 (0.95%)	91 (0.84%)
重篤・死亡症例	65	-	-
- 死亡症例	6	6	-

重篤・死亡症例の頻度: 全体 0.20% 血栓症発症者中 10.7%  
死亡症例の頻度: 全体 0.019% 血栓症発症者中 1.0%

また、動脈血栓症の重篤化・死亡の危険因子は、血栓の発生部位が心血管であることのみであった（表 2）。

表2 動脈血栓 重篤化・死亡の危険因子

	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	重症・死亡群(n=22)	非重症・死亡群(n=26)	p-value	OR(95% CI)	P-value
BW (kg)	55.9±14.3	62.1±12.6	0.119	0.99(0.86-1.12)	0.824
DM合併あり (N, %)	3 (13.6 %)	8 (30.8 %)	0.189	5.08(0.38-66.2)	0.21
血栓症の発生部位: IHD (N, %)	17 (77.2 %)	6 (23.1 %)	0.00038	66.7(5.37-793.7)	0.0010
中心静脈カテーテル留置 (N, %)	3 (13.6 %)	0 (0 %)	0.084		0.997

静脈血栓症の重篤化・死亡の危険因子は、45歳以下、血栓の発生部位が脳、肺、門脈であること、疾患活動性が中等症以上であること、であった(表3)。

表3 静脈血栓 重篤化・死亡の危険因子

	Univariate analysis			Multivariate analysis	
	重症・死亡群(n=32)	非重症・死亡群(n=135)	p-value	OR (95% CI)	p-value
発症時年齢 (歳)	40.1±17.5	49.1±18.2	0.013		
45歳以下 (N, %)	23 (28.0%)	9 (10.6 %)	0.0056	2.84 (1.05-7.69)	0.038
喫煙歴あり (past/current) (N, %)	3 (10 %)	42 (31.1 %)	0.045	0.337 (0.085-1.34)	0.122
VTEの種類: PA/PM/CVS*	28 (87.5 %)	54 (40.0 %)	<0.0001	9.79(3.03-31.6)	0.00013
活動性中等症以上 (N, %)	16 (50.0 %)	39 (29.5 %)	0.0079	2.79(1.04-7.47)	0.0415
抗TNF-α抗体 (N, %)	1 (3.1 %)	27 (20.0 %)	0.018	0.119 (0.014-1.05)	0.055
CRP (mg/dl)	4.99±5.97	2.60±3.84	0.008		
CRP≥1.5mg/dl (N, %)	19 (59.4%)	49 (36.3 %)	0.0266	2.13(0.78-5.26)	0.148

\* PA:肺動脈, PM:門脈・腸間膜静脈, CVS:脳静脈洞

## 2. 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。2021年1月までに38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結果、31993名のIBD患者(UC 21186名, CD 10754名)のうち、血栓症発症者数は604名(1.9%、188.8/10万人・年)であった。これは、欧米のIBD関連血栓症の頻度と同等であった。動脈血栓と静脈血栓に分けた場合、それぞれ0.87%、1.03%であった。静脈血栓症は欧米とほぼ同等の頻度であるが、動脈血栓症は欧米よりも明らかに少なかった。血栓症発症者のうち、重篤化・死亡例は65名(10.7%)であり、死亡症例は6名であった。死亡者は少ないものの、重篤化症例の頻度は高く、血栓の早期発見および積極的な治療が必要であると考えられた。重

篤化の危険因子について、動脈血栓では血栓発生部位が心血管であること、静脈血栓では45歳以下、血栓の発生部位が脳、肺、門脈であること、疾患活動性が中等症以上であること、であった。特に年齢に関して、血栓発症は高齢者に多い反面、血栓を発症例の中では若年者の方が予後不良であることを留意する必要がある。

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低く、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、全国調査を行った。その結果、10年間の血栓症発症頻度は1.89%であった。IBD患者の罹病期間全体(50-60年間)を考慮すると、生涯血栓症発症頻度はさらに高率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低年齢(45歳以下)、高い疾患活動性、血栓症の発生部位(脳・心・肺血管)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

1. Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, et al. Probiotic derived polyphosphate accelerates intestinal epithelia wound healing through inducing platelet-derived mediators. **Mediators of Inflammation** (in press)
2. Murakami Y, Fujiya M, et al. The

- optimal dose of tacrolimus in combination therapy with an anti-TNF $\alpha$  antibody in a mouse colitis model. **Biol Pharm Bull** (in press)
3. Ito T, Maemoto A, Katsurada T, Tanaka H, Motoya S, Ueno N, Fujiya M, Ashida T, Hirayama D, Nakase H. Long-term clinical effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease: a retrospective cohort study. **Crohn's & Colitis 360** (in press)
  4. Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. The endoscopic diagnosis of mucosal healing and deep remission in inflammatory bowel disease. **Digest Endosc** (in press)
  5. Iwama T, Fujiya M, et al. Bacteria-derived ferrichrome inhibits tumor progression in sporadic colorectal neoplasms and colitis-associated cancer. **Cancer Cell Int** 6;21(1):21, 2021.
  6. Takahashi K, Fujiya M, et al. Heterogenous nuclear ribonucleoprotein H1 promotes colorectal cancer progression through the stabilization of mRNA of sphingosine-1-phosphate lyase 1. **Int J Mol Sci** 21(12):E4514, 2020.
  7. Konishi H, Fujiya M, et al. A tumor-specific modulation of heterogeneous ribonucleoprotein A0 promotes excessive mitosis and growth in colorectal cancer cells. **Cell Death Disease** 11:245, 2020.
  8. Fujiya M, et al. Long-Chain Polyphosphate Is a Potential Agent for Inducing Mucosal Healing of the Colon in Ulcerative Colitis. **Clin Pharmacol Ther** 107(2):452-461, 2020.
2. 学会発表
1. 磯崎 翔太郎、藤谷幹浩、他. 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸は血小板活性化を介して腸管上皮の創傷治癒を促進する. 第 57 回消化器免疫学会総会、京都 2020.07.02.
  2. 安藤 勝祥、小林 裕、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 幹浩、他. 寛解期潰瘍性大腸炎患者における通常・拡大内視鏡所見を指標にした治療強化と長期予後. 第 57 回消化器免疫学会総会、京都 2020.07.02.
  3. 杉山 雄哉、上野 伸展、齊藤成亮、上原 恭子、小林 裕、村上 雄紀、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 幹浩、他. 潰瘍性大腸炎の発症年齢層別の臨床経過からみた病態の検討. 第 127 回消化器病学会北海道支部例会、札幌 2020.09.05.
  4. 川上ひかる、植村洋紀、石王応知、村上 雄紀、桑井志麻、安藤勝祥、水上裕輔、藤谷幹浩、他. 難治性過敏性腸症候群として紹介された家族性地中海熱の 1 例. 第 127 回消化器病学会北海道支部例会、札幌 2020.09.05.
  5. 臺 一樹、安藤 勝祥、齊藤成亮、杉山 雄哉、小林 裕、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、藤谷 幹浩、他. 第 127 回消化器病学会北海道支部例会、札幌 2020.09.05.
  6. 藤谷幹浩. 炎症性腸疾患の up-to-date. 日本消化器病学会北海道支部第 19 回専門医セミナー、札幌 2020.09.06.
  7. 上野伸展、上原恭子、杉山雄哉、小林 裕、村上雄紀、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、藤谷幹浩、他. 無症候期クローン病のモニタリングにおけるカプセル内視鏡と便中カルプロテク

チン測定の有用性. 第 11 回日本炎症性  
腸疾患学会学術集会、web 開催  
2020.12.05.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
  - ・特許第 6830255 号 (2021.01.28) 「抗腫瘍剤」
2. 実用新案登録
  - なし
3. その他
  - なし