

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3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

研究分担者／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関連血栓症に関する研究は少なく、その発症頻度や危険因子は不明である。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。この成果をもとに、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31940名のうち604名(1.9%)が血栓症を発症していた(動脈血栓症278例、静脈血栓症328例)。重篤化・死亡例は65例(10.7%)であった。静脈血栓症の重篤化・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(Ando K, Fujiya M, et al. J Gastroenterol, 2021)。現在、IBD入院患者を対象とした多施設試験により、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)
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、血栓症合併IBD患者の死亡率は10~25%と報告されている。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らは自施設少数例の検討から17%と報告した。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%)であり、消化管癌では2.5%、その他の消化管疾患では0.57%よりも有意に高値であった。血栓発症の危険因子は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。血栓発症の危険因子は、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、論文化すること、②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

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

⑤IBD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

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。

(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。31940 名の IBD 患者（UC 21186 名、CD 10754 名）のうち、血栓症発症者数は 606 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

表1 血栓症の頻度

	IBD全体	UC	CD
診療患者数（人）	31940	21186	10754
血栓症発症数（%）	606 (1.89%)	377 (1.77%)	194 (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%

名（10.7%）であり、死亡症例は 6 名であった（表 1）。

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。

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 2)。

表2 静脈血栓症の重症化危険因子

	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)	3 (10 %)	42 (31.1 %)	0.045	0.337 (0.085-1.34)	0.122
VTEの部位: 肺、門脈、脳	28 (87.5 %)	54 (40.0 %)	<0.0001	9.79 (3.03-31.6)	0.0001
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 抗体使用(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 \geq 1.5mg/dl (N, %)	19 (59.4%)	49 (36.3 %)	0.0266	2.13 (0.78-5.26)	0.148

(詳細は *J Gastroenterol*, 56(12):1062-1079, 2021 に公開した。)

2. 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、市立旭川病院、旭川厚生病院、東京慈恵会医科大学、富山大学、東京医科歯科大学の 6 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 12 月までに 53 例を登録している。

D. 考察

欧米では IBD 関連血栓症に関する複数のコホート研究が行われており、その頻度は 1-7%と報告されている。さらに、本病態が死亡リスクも高いことから、入院患者における予防的抗血栓療法が推奨されている。一方、これまでアジア圏では IBD 関連血栓症の大規模な臨床研究は少なく、予防・治療法については確立していない。今回、IBD 関連血栓症の頻度、重篤化・死亡例に関する全国調査を行った。その結果、31940 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ほぼ同程度であった。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。また、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適切な治療が必要であると考えられた。重篤化の危険因

子は、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。

E. 欧米に比べ、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や適応症例に関しては、現時点で結論付けることはできない。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。

F. 結論

本邦における IBD 関連血栓症の全国調査の結果、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 関連静脈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。血栓予防治療の意義や適応症例に関しては今後の検討課題と考えられる。

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- Ando K, Uehara K, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Murakami Y, Sato H, Kunogi T, Sasaki T, Takahashi K, Ueno N, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Okumura T, Fujiya M. Correlation among body composition parameters and long-term outcomes in

- Crohn's disease after anti-TNF therapy. *Frontiers in Nutrition* (in press).
2. Fujiya M, Kawaguchi T, Arai S, Isogawa N, Hiro S, Matsumoto F, Yamaguchi S, Yoshii N, Nakamura M, Matsuoka K. Real-world Insurance Claims Analysis of Venous Thromboembolism in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* (in press)
 3. Kunogi T, Ando K, Fujiya M. Balloon endoscopy and capsule endoscopy are useful in the diagnosis of small bowel lesions in Whipple's disease. *Digestive Endoscopy* 34(1):248, 2022.
 4. Ando K, Fujiya M, Watanabe K, Hiraoka S, Shiga H, Tanaka S, Iijima H, Mizushima T, Kobayashi T, Nagahori M, Ikeuchi H, Kato S, Torisu T, Kobayashi K, Higashiyama M, Fukui T, Kagaya T, Esaki M, Yanai S, Abukawa D, Naganuma M, Motoya S, Saruta M, Bamba S, Sasaki M, Uchiyama K, Fukuda K, Suzuki H, Nakase H, Shimizu T, Iizuka M, Watanabe M, Suzuki Y, Hisamatsu T. A nationwide survey concerning the mortality and risk of progressing severity due to arterial and venous thromboembolism in inflammatory bowel disease in Japan. *J Gastroenterol* 56(12):1062-1079, 2021.
 5. Moriichi K, Fujiya M, Okumura T. The endoscopic diagnosis of mucosal healing and deep remission in inflammatory bowel disease. *Digestive Endoscopy* 33(7):1008-1023, 2021.
 6. Kashima S, Moriichi K, Ando K, Ueno N, Tanabe H, Yuzawa S, Fujiya M. Development of pulmonary sarcoidosis in Crohn's disease patient under infliximab biosimilar treatment after long-term original infliximab treatment: A case report and literature review. *BMC Gastroenterology* 21(1):373, 2021.
 7. Ueno N, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Murakami Y, Iwama T, Sasaki T, Kunogi T, Takahashi K, Tanaka K, Ando K, Kashima S, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Taruishi M, Saitoh Y, Okumura T, Fujiya M. Fecal calprotectin is a useful biomarker for predicting the clinical outcome of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in ulcerative colitis patients: a prospective observation study. *BMC Gastroenterology* 21(1):316, 2021.
 8. Konishi H, Isozaki S, Kashima S, Moriichi K, Ichikawa S, Yamamoto K, Yamamura C, Ando K, Ueno N, Akutsu H, Ogawa N, Fujiya M. Probiotic *Aspergillus oryzae* produces anti-tumor mediator and exerts anti-tumor effects in pancreatic cancer through the p38 MAPK signaling pathway. *Sci Rep* 11(1):11070, 2021.
 9. Murakami Y, Ando K, Fujiya M. Endoscopic recanalization with an incision using a needle knife after identifying the oral-side lumen in complete anastomotic stenosis. *Digestive Endoscopy* 33(4):e85-e86, 2021.
 10. Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, Tanaka H, Murakami Y, Kashima S, Ando K, Ueno N, Moriichi K, Okumura T. Probiotic derived polyphosphate accelerates intestinal epithelia wound healing through inducing platelet-derived mediators. *Mediators of Inflammation* 2021:5582943, 2021.
2. 学会発表
1. 小西弘晃、高氏修平、安藤勝祥、上野伸展、盛一健太郎、藤谷 幹浩. 乳酸菌由来長鎖ポリリン酸は腸内細菌叢を変化さ

せ急性膵炎を改善する. 第 58 回日本消化器免疫学会総会、京都、2021.07.02.

患学会学術集会、東京、2021.11.26.

2. 小野田翔、嘉島 伸、池田淳平、上原恭子、小林 裕、杉山雄哉、村上雄紀、佐々木貴弘、高橋慶太郎、安藤勝祥、上野伸展、盛一健太郎、田邊裕貴、藤谷幹浩、奥村利勝. 抗 TNF- α 抗体製剤の長期投与中にサルコイドーシスを発症したクローン病の 1 例. 第 129 回消化器病学会北海道支部例会、札幌、2021.09.04.

I. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

3. 安藤勝祥、藤谷幹浩、仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎に対するウステキヌマブの実臨床での治療成績と短期有効性予測因子. JDDW2021、2021.11.04.

4. 伊藤貴博、前本篤男、桂田武彦、本谷聡、上野伸展、藤谷幹浩、蘆田知史、平山大輔、仲瀬裕志. クローン病治療におけるウステキヌマブの長期治療成績とその位置づけ. 第 12 回日本炎症性腸疾患学会学術集会、東京、2021.11.26.

5. 小林裕、安藤勝祥、上原恭子、杉山雄哉、村上雄紀、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、奥村利勝、藤谷幹浩. 急性サイトメガロウイルス感染症を契機に再燃・難治化した潰瘍性大腸炎の一例. 第 12 回日本炎症性腸疾患学会学術集会、東京、2021.11.26.

6. 村上雄紀、上野伸展、藤谷幹浩. 無症候期クローン病の小腸病変に対するカプセル内視鏡と便中カルプロテクチンを用いたモニタリングの有用性に関する研究. 第 12 回日本炎症性腸疾患学会学術集会、東京、2021.11.26.

7. 安藤勝祥、上野伸展、藤谷幹浩. 炎症性腸疾患における動脈・静脈血栓塞栓症の重症化・死亡症例の頻度と危険因子：全国多施設調査. 第 12 回日本炎症性腸疾