

炎症性腸疾患関連血栓症の予防的抗血栓療法の有効性に関する前向き試験

研究分担者／研究協力者：藤谷幹浩

所属先：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った。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。さらに、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い、IBD診療患者31940名のうち604名(1.9%)が血栓症を発症したこと(動脈血栓症278例、静脈血栓症328例)、そのうち重篤化・死亡例は65例(10.7%)であったこと、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)であったことを明らかにし(Ando K, Fujiya M, et al. J Gastroenterol, 2021)、この結果の一部は治療指針に反映された。本前向き研究では、IBD入院患者を対象として、積極的な抗血栓療法の有用性を検証する。

共同研究者

藤谷幹浩 1, 安藤勝祥 1, 上野伸展 1, 盛一健太郎 1, 稲場勇平 2, 田中一之 3, 猿田雅之 4, 南條宗八 5, 長堀正和 6, 加藤真吾 7

1)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、2)市立旭川病院消化器病センター、3)旭川厚生病院消化器科、4)東京慈恵会医科大学 消化器・肝臓内科、5)富山大学 内科学第三講座、6)東京医科歯科大学消化器内科 臨床試験管理センター、7)埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科

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倍であり、死亡率は10~25%と高率である。そのため、米国AGAからのコンセンサ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が推奨されている。一方、本邦IBD患者における血栓症の合併頻度については、Sonodaらは自施設少数例の検討のみであったことから、旭川医科大学病院におけるIBD関連血栓症の単施設後ろ向き研究を行った。その結果、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2.5%、その他の消化管疾患0.57%よりも有意に高率であった。血栓発症の危険因子として、UC、中心静脈カテーテル留置、ステロイド使用、高齢、手術、血清アルブミン低値、CRP高値、Dダイマー高値が挙げられた。引き続いて、IBD関連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%であり、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。さらに、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 名のうち血栓症を発症したのは 604 名 (1.9%) (動脈血栓症 278 例、静脈血栓症 328 例)、そのうち重篤化・死亡例は 65 例(10.7%)であった。また、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。

以上の結果を受けて、本研究では、IBD 入院患者に対して予防的抗血栓療法を実施し、その有効性と安全性を明らかにする。

B. 研究方法

(1) 対象

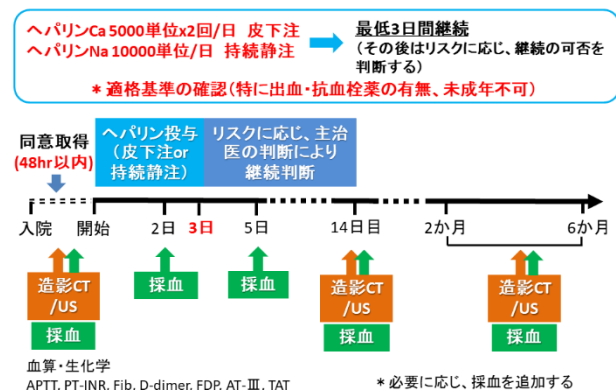
IBD の再燃による入院患者

(2) 試験デザイン

多施設前向き観察研究

(3) 方法

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) 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

(5) 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

(6) 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

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、札幌東徳洲会病院の7施設にて倫理審査済みであり、症例登録を進めている。2023年2月までに65例がエントリーした。そのうち適格症例が62例、不適格症例が3例であった（貧血1例、抗血小板薬内服1例、同意後撤回1例）。

現在までに3例で血栓症を発症していたが、いずれも入院時であり、入院後に発症した症例は無かった。また、内視鏡検査時に自然出血を認めたものが1例あったが、ヘパリン投与を中止により改善した。現在も症例登録を継続している。

D. 考察

欧米ではIBD関連血栓症の発生頻度が1-7%と高率である。さらに、本病態の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かった。我々は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い、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）と欧米とほぼ同等であることを報告した。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。さらに、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、が重篤化・死亡の危険因子であった。特に年齢に関して、高齢者に血栓発

症は多い反面、若年者の方に重篤化・死亡多いことは留意する必要がある。これらの結果の一部は、腸管外病変の治療指針案に反映された。

以上から本邦においてもIBD関連血栓症に対し診療上留意する必要があるが、積極的な血栓予防を推奨すべきか否かについては、実証データが存在しない。そこで、予防的抗血栓療法の有効性と安全性を明らかにすることを目的として、本研究を開始した。その成果は、IBD患者に対する予防的抗血栓療法の必要性、妥当性および適応症例の判断基準が明らかになるものと期待される。

E. 結論

本邦におけるIBD関連血栓症の頻度は欧米とほぼ同等である。死亡率は比較的低い、重篤化例は10%程度存在し、本症には留意する必要がある。予防的抗血栓療法の意義や適応症例に関して、現在多施設前向き観察研究を実施しており、その有効性と安全性の検証が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueno N, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Murakami Y, Iwama T, Sasaki T, Kunogi T, Takahashi K, Tanaka K, Serikawa S, Ando K, Kashima S, Muto M, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Okumura T, Fujiya M. Concomitant pharmacologic medications influence the clinical outcomes of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in patients with ulcerative colitis: A multicenter retrospective cohort study.

- J Clin Apher (in press)
2. Saito S, Ueno N, Kamikokura Y, Sugiyama Y, Kobayashi Y, Murakami Y, Kunogi T, Sasaki T, Takahashi K, Ando K, Kashima S, Moriichi K, Tanabe H, Tanino M, Okumura T, Fujiya M. Gastro-colic Fistula-associated Hypersplenism Causes Pancytopenia in a Patient with Crohn's Disease: A Case Report. *Internal Medicine* 62(1):69-74,2023.
 3. 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* 67(11):5195-5205, 2022.
 4. Kashima S, Sawada K, Moriichi K, Fujiya M. A case report of drug-induced liver injury due to the infliximab biosimilar CT-P13 on switching from original infliximab in a patient with Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Drug Safety* 13:20420986221100118, 2022.
 5. Isozaki S, Konishi H, Tanaka H, Yamamura C, Moriichi K, Ogawa N, Fujiya M. Probiotic-derived heptelidic acid exerts antitumor effects on extraintestinal melanoma through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase activity control. *BMC Microbiol* 22(1):110, 2022.
 6. 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* 9:765209, 2022.
2. 学会発表
1. Atreya R, Irving P, Fujiya M, Colombel JF, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Bessisow T, Panaccione R, D'Haens G, van Haaren S, Neimark E, Zambrano J, Zhang Y, Kligys K, Frrante M. Disease Activity in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease Receiving Placebo: Post-hoc Analysis of the Phase 3 ADVANCE, MOTIVATE, and FORTIFY Studies. ECCO2023, Copenhagen, 2023.03.01
 2. 林龍之介、上野伸展、湯澤明夏、安藤勝祥、嘉島伸、盛一健太郎、谷野美智枝、奥村利勝、藤谷幹浩. 抗 EGFR 抗体が奏効した潰瘍性大腸炎に発生した Colitis associated cancer の一例. 第 13 回日本炎症性腸疾患学会学術集会、大阪、2022.11.25
 3. 杉山雄哉、上野伸展、田中一之、安藤勝祥、芹川真哉、武藤桃太郎、稲場勇平、嘉島伸、盛一健太郎、奥村利勝、藤谷幹浩. 顆粒球吸着除去療法(GMA)の臨床効果における併用薬剤の影響からみた最適な治療戦略. 第 13 回日本炎症性腸疾患学会学術集会、大阪、2022.11.25
 4. 坂谷慧、上野伸展、安藤勝祥、嘉島伸、盛一健太郎、奥村利勝、藤谷幹浩. 無症候期クローン病の小腸病変評価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効性. 第 13 回日本炎症性腸疾患

- 学会学術集会、大阪、2022.11.25
5. 立花史音, 安藤勝祥, 杉山雄哉, 小林裕, 久野木健仁, 佐々木貴弘, 坂谷慧, 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. 炎症性腸疾患入院患者に合併する静脈血栓塞栓症発症率の推移とリスクの層別化. 第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会、大阪、2022.11.25
 6. 安藤勝祥、藤谷幹浩、上野伸展、本谷聡、那須野正尚、田中浩紀、伊藤貴博、前本篤男、桜井健介、桂田武彦、折居史佳、蘆田知史、平山大輔、仲瀬裕志. 潰瘍性大腸炎に対するウステキヌマブのポジショニング～Phoenix cohortのデータから～. 第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会、大阪、2022.11.25
 7. 佐藤允洋、小野田翔、斎藤成亮、西川浩司、上野伸展、藤谷幹浩. 富良野協会病院におけるIBD病診連携の特徴. 第131回日本消化器病学会北海道支部例会、札幌、2022.09.24
 8. Fujiya M. Special situation in IBD-associated VTE, coagulopathy. AOCC2022 Web開催、2022.06.16
 9. Ando K, Fujiya M, Ueno N, Motoya S, Nasuno M, Tanaka H, Ito T, Maemoto A, Sakurai K, Katsurada T, Orii F, Ashida T, Hirayama D, Nakase H. Clinical effectiveness and safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis: Real-world data from Japan-based multicenter cohort (Phoenix cohort). AOCC2022 Web開催、2022.06.16
 10. 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 JAPANESE PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY. AOCC2022 Web開催、2022.06.16
 11. Sugiyama Y, Ueno N, Kobayashi Yu, Murakami Y, Iwama T, Sasaki T, Kunogi T, Takahashi K, Tanaka K, Serikawa S, Ando K, Kashima S, Muto M, Inaba Y, Moriichi K, Tanabe H, Okumura T, Fujiya M. Concomitant medication influences the remission induction of granulomonocyte adsorptive apheresis in patients with Ulcerative colitis. AOCC2022, Web開催、2022.06.16
 12. Ando K, Fujiya M, Ueno N, Motoya S, Nasuno M, Tanaka H, Ito T, Maemoto A, Sakurai K, Katsurada T, Orii F, Ashida T, Hirayama D, Nakase H. Clinical outcomes and predictive factors accounting for short- to medium-term effectiveness of ustekinumab in treating ulcerative colitis: A Japan-based study. DDW2022, San Diego, 2022.05.21
 13. Ando K, Moriichi K, Fujiya M. Prediction of relapse and therapeutic optimization based on conventional and magnifying endoscopy in ulcerative colitis with clinical remission. 第103回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2022.05.13
 14. 安藤 勝祥、小林 裕、杉山 雄哉、村上 雄樹、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、奥村 利勝、藤谷 幹浩. 骨格筋と内臓脂肪が抗 TNF- α 抗体投与後のクローン病に与える影響. 第

108回日本消化器病学会総会、東京、
2022.04.21

H. 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