厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策政策研究事業）
分担研究報告書

NADMに対する内視鏡治療に関する研究（実施研究課題名）

研究分担者　永田尚義
東京医科大学・消化器内視鏡学　准教授

研究要旨　上部・下部消化管内視鏡検査の偶発症を調べ検査後の消化管出血を 4%以下で認めたが消化管穿孔や敗血症は認めなかった。出血は内視鏡止血術と血友病製剤の投与による内科治療で対処可能であった。血友病患者へ安全な知見を提供することで内視鏡受診増加につながり、癌の早期発見・治療に寄与し死亡率減少が期待できる。

A. 研究目的

先行研究において申請者は「HIV感染者では、胃癌や大腸癌などの消化管に発生する悪性腫瘍の頻度が高いこと」を示してきた。非血友病患者においては、これらの悪性腫瘍に対する内視鏡検査による診断や内視鏡的粘膜切除術などの内視鏡的治療は一般的であるが、血友病患者での報告は極めて少ない。具体的には、癌の診断では内視鏡的生検法による病理診断が確定診断となるが、血友病患者は生検による出血リスクがあるものの、偶発症はどのくらいか、どのような方法が安全に行えるのか（術前の血液製剤は有効か）などの知見はない。内視鏡治療においても出血リスクや術後感染リスクがあるが、安全性のデータは皆無である。さらに、治療時間や治療後の再発や予後など治療効果に関するデータも皆無である。本研究では、血友病HIV患者に合併する消化管悪性腫瘍に対する偶発症とその対処法のデータを明らかにし、安全かつ有効な内視鏡的治療法の確立と標準化を目指す。

B. 研究方法

研究期間3年間の具体的な目標は、血友病HIV患者の内視鏡治療（生検、粘膜切除術切除、粘膜下層剥離術など） の偶発症とその対処法に関わるデータを構築する。さらに申請者らが構築してきた非血友病のHIV患者、非HIV患者とのデータを比較することで血友病患者の偶発症の特徴を明らかにすることができる。国立国際医療センターにおいてデータを構築し、2年目以降は他施設共同研究をおこないデータの拡充を目指す。

（倫理面への配慮）
本研究は、非侵襲性の観察研究である。データ収集および統計解析は倫理委員会の承認を得てから行う。

C. 研究結果

国際医療センターにおける血友病患者の内視鏡データベースを構築した。具体的には、59例（血友病A 47例、B 12例）の血友病患者が181件の上部消化管内視鏡検査を受けた。内視鏡に伴う消化管出血偶発症は4例（2.2%）に認め、癌診断のための組織採取（生検）後の出血が2例、食道静脈瘤治療後が2例であった。出血は追加の内視鏡止血処置、血友病製剤の保存治療で止血可能であった。一方、34例（血友病A 23例、B 11例）の血友病患者が81件の下部消化管内視鏡検査をうけた。消化管出血偶発症は3例（3.7%）に認め、すべて前がん病変および早期大腸癌病変の切除に伴う遅発性の消化管出血であった。追加の内視鏡的止血処置、保存治療で止血可能であった。上部消化管、下部消化管内視鏡ともに、内視鏡検査に伴う重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態悪化、感染症など）は1例も認めなかった。

D. 考察

日本で初めて血友病患者の内視鏡処置に伴う偶発症データを明らかにした。重篤な偶発症（消化管穿孔、循環動態変動、敗血症）は1例も認めず、すべて内視鏡処置に伴う消化管出血であった。出血症例の内訳は癌治療、前癌病変治療、その診断に伴うもの病理生検であったが、静脈瘤（食道静脈瘤や内痔核）治療後出血も見られた。血友病患者ではHCV、HBV、HIVとの混合感染による肝硬変を有する者が多くそれに伴う合併症と考えられた。また、下部消化管内視鏡は上部と比較し出血リスクが高いと判明し（世界初の知見）、内視鏡の際は十分な説明が必要であると判明した。

E. 結論

血友病患者の癌診断のための内視鏡検査は、安全に実施できることを見出した。今後、多施設共同研究や非血友病HIV患者、非HIV患者のデータ構築へ展開し、内視鏡データを拡充する。他の集団と比較することで血友病患者の内視鏡検査・治療に伴う偶発症の特徴が可能となり、安全性の提唱を行える。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

１）Nagata N, Takeuchi T, Masuoka H, et al. Human Gut Microbiota and Its Metabolites Impact Immune Responses in COVID-19 and Its Complications. Gastroenterology. 2022 Sep 23:S0016-5085(22)01081-2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.09.024. Online ahead of print.
2) Nishijima S, Nagata N, Kiguchi Y, et al. Extensive gut virome variation and its associations with host and environmental factors in

a population-level cohort. Nat Commun. 2022 Sep 6;13(1):5252.
3) Nagata N, Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T, et al. Population-level Metagenomics Uncovers Distinct Effects of Multiple Medications on the Human Gut Microbiome. Gastroenterology. 2022 Oct;163(4):1038-1052.
4.　Nagata N, Nishijima S, Kojima Y, et al. Metagenomic Identification of Microbial Signatures Predicting Pancreatic Cancer From a Multinational Study. Gastroenterology. 2022 Jul;163(1):222-238.

２．学会発表 なし

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