

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年目を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

日本で初めて血友病患者の内視鏡処置に伴う偶発症の詳細を明らかにした。血友病患者が受診した内視鏡と臨床情報を詳細に収集し、患者背景、処置内容、偶発症を調べた。まず、上部内視鏡検査を受診した59例（血友病A 47例、B 12例）、181件検査を調べたところ、癌診断のための生検処置で約1%に出血を認めた。また、食道静脈瘤治療に伴う出血を約1%に認めた。次に、下部内視鏡検査を受診した3

4例（血友病A 23例、B 11例）、81件を調べたところ、処置後の出血は5%以下であり、そのほとんどが大腸癌の前がん病変切除後からの出血であった。

D. 考察

内視鏡処置に伴う出血率は一般集団と比較しても低率であり血友病患者の内視鏡処置の安全性が担保できることが示唆された。また、上部・下部内視鏡処置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。最後に、出血に対する治療は内視鏡止血術と血友病製剤の補充でコントロール可能であり、IVRや外科治療が必要であった者はいなかった。

E. 結論

現在、施設数を増やし血友病患者の内視鏡処置データベースを構築している。さらに、非血友病HIV患者、非HIV患者の内視鏡データベース構築も展開し、血友病患者の内視鏡処置に伴う偶発症率を様々なコントロールと比較することで安全性の提唱を行う。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1) Tominaga N, Sadashima E, Aoki T, Fujita M, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Hikichi T, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsushashi T, Kojima Y, Miki K, Watanabe K, Kaise M, Nagata N ※. A novel prediction tool for mortality in patients with acute lower gastrointestinal bleeding requiring emergency hospitalization: a large multicenter study. Sci Rep. 2024;14(1):5367.

2) Sekine K, Nagata N ※, Hisada Y, Yamamoto K, Mukai S, Tsuchiya T, Machitori A, Kojima Y, Yada T, Yamamoto N, Uemura N, Itoi T, Kawa

i T. Identifying predictors for comorbidities related mortality versus pancreatic cancer related mortality in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm. United European Gastroenterol J. 2024 Feb 17. doi: 10.1002/ueg2.12540. Online ahead of print.

3) Aoki T, Sadashima E, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Omori J, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N, Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Hayakawa Y, Fujishiro M, Kaise M, Nagata N ※; CODE BLUE-J Study collaborators. High risk stigmata and treatment strategy for acute lower gastrointestinal bleeding: a nationwide study in Japan. Endoscopy. 2024;56(4):291-301.

4) Omori J, Kaise M, Nagata N ※, Aoki T, Kobayashi K, Yamauchi A, Yamada A, Ikeya T, Aoyama T, Tominaga N, Sato Y, Kishino T, Ishii N,

Sawada T, Murata M, Takao A, Mizukami K, Kinjo K, Fujimori S, Uotani T, Fujita M, Sato H, Suzuki S, Narasaka T, Hayasaka J, Funabiki T, Kinjo Y, Mizuki A, Kiyotoki S, Mikami T, Gushima R, Fujii H, Fuyuno Y, Hikichi T, Toya Y, Narimatsu K, Manabe N, Nagaike K, Kinjo T, Sumida Y, Funakoshi S, Kobayashi K, Matsuhashi T, Komaki Y, Miki K, Watanabe K, Iwakiri K. Characteristics, outcomes, and risk factors of surgery for acute lower gastrointestinal bleeding: nationwide cohort study of 10,342 hematochezia cases. J Gastroenterol. 2024;59(1):24-33.

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