

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16944

研究課題名（和文）胎児十二指腸・空腸閉鎖症の疾患レジストリによる臍帯潰瘍の病態解明と発症予測の研究

研究課題名（英文）The study of pathophysiology and prediction of umbilical cord ulcer by a registry of fetuses with duodenal and jejunal atresia

研究代表者

小澤 克典（Ozawa, Katsusuke）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター・部長

研究者番号：70408516

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：先天性十二指腸閉鎖・空腸閉鎖症は胎児期に臍帯潰瘍が発生することがあり、半数以上で予後不良となる。しかし、これまで臍帯潰瘍の発生頻度やリスク因子は分かっていない。本研究では先天性十二指腸閉鎖・空腸閉鎖症と胎児診断された症例を登録する前方視的レジストリ研究である。臍帯潰瘍は顕微鏡所見によってその重症度をgrade0～4に分類した。そして羊水中胆汁酸濃度などを測定し、妊娠背景や胎児の特徴と共に臍帯潰瘍との関連を調査した。全国23施設が研究に参加し、2020年11月から登録を開始した。現在登録が完了し、計121例の登録となり、目標のサンプルサイズを達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在症例登録は終了し、データを収集中である。病理診断は89例で完了したが、周産期死亡は9例あり、胎児死亡が4例、新生児死亡が5例であった。21トリソミーは28例に認められた。初回採取時の羊水中総胆汁酸濃度の中央値は9.88（Q1 2.19, Q3 19.53） $\mu\text{mol/L}$ であり、すべてデータの収集が完了してから解析に移る予定である。本研究の結果は論文として発表し、先天性十二指腸閉鎖・空腸閉鎖症を伴った児の臍帯潰瘍による予後の悪化を防ぐために有用な情報となり、予後改善のために我々が次に実施すべきことを明らかにする。

研究成果の概要（英文）：Congenital duodenal atresia and jejunal atresia can cause umbilical cord ulceration during the fetal period, leading to poor prognosis in more than half of the cases. However, the incidence and risk factors of umbilical cord ulceration have not yet been understood. This study is a prospective registry study that enrolls cases diagnosed with congenital duodenal atresia and jejunal atresia in the fetus. Umbilical cord ulcers were classified by their severity into grades 0 to 4 based on microscopic findings. Additionally, measurements such as bile acid concentration in the amniotic fluid were taken, and the association between umbilical cord ulcers and pregnancy background and fetal characteristics was investigated. A total of 23 institutions nationwide participated in the study, which began enrollment in November 2020. Enrollment is now complete, with a total of 121 cases registered, achieving the target sample size.

研究分野：胎児診断・胎児治療

キーワード：臍帯潰瘍 先天性十二指腸閉鎖症 先天性空腸閉鎖症 羊水中胆汁酸濃度

1. 研究開始当初の背景

先天性十二指腸閉鎖症や空腸閉鎖症をもって生まれてくる児は 5000 人に 1 人と言われ、日本では年間約 200 人の出生がある。胎児の上部消化管に閉塞があることで、嚥下した羊水の吸収が制限されることにより、約 70%で羊水過多を合併することが知られている。羊水過多が高度化した場合、早産の予防や母体の圧迫症状の緩和のために、頻回の羊水除去が必要となる。先天性十二指腸閉鎖症や空腸閉鎖症を持つ児では、約 10%に周産期死亡を起こす。近年、この主な死亡原因に臍帯潰瘍が関係していることが分かってきた。臍帯潰瘍とは臍帯のワルトンゼリーが菲薄化して臍帯血管が露出した状態を指し、子宮内で動脈性の出血や血流障害を起こすことで胎児死亡や新生児死亡の原因となる。先天性十二指腸閉鎖症や空腸閉鎖症の症例に臍帯潰瘍が見られた報告は世界中で 45 例あり、その生存率は 33.3%であった(Danielle A, et al, 2018; Nakamura E, et al, 2018)。いずれも症例集積研究や後方視的研究であり、先天性十二指腸閉鎖症や空腸閉鎖症の症例における臍帯潰瘍の発生頻度や周産期予後に関する明確なデータはなく、臍帯潰瘍の重症度別の検討も十分なされてないため、その病態については不明な点が多い。

現在のところ妊娠中に臍帯潰瘍を診断する方法も予測する方法もなく、多くの場合で突然の胎動減少や胎児心拍モニタリング所見の悪化、胎児死亡の後に、病理組織学的検査で臍帯潰瘍が判明する。周産期死亡の予防や児の予後の改善のためには、妊娠中に臍帯潰瘍の発症ハイリスク群を抽出し、臍帯潰瘍が顕在化(高度化)する前に計画分娩を行うことが必要と考えられる。

先天性十二指腸閉鎖症や空腸閉鎖症の胎児では、その疾患がない胎児と比較して羊水中の消化酵素が高いという報告がある。食道を逆流した消化酵素が羊水中に嘔吐されることによると考えられている。我々の先行研究では、先天性十二指腸閉鎖症や空腸閉鎖症の胎児において、臍帯潰瘍を認めた例は、臍帯潰瘍がない例と比較して羊水中の胆汁酸濃度の中央値が 6 倍高かった(Nakamura N, et al, 2019)。臍帯潰瘍を認めた例で羊水中のトリプシン濃度が高かったという報告もあり、羊水中の消化酵素が臍帯潰瘍発症の予測マーカー候補となりうると推察されるが、いずれも後方視的検討で症例数も少なく、臨床応用されるには至っていない。

2. 研究の目的

本研究では、胎児十二指腸閉鎖症・空腸閉鎖症の疾患レジストリを構築し、これまでほとんど明らかになっていない臍帯潰瘍の重症度別の発生頻度や病態を明らかにし、臍帯潰瘍の発生と関連する因子を同定することで、将来的には臍帯潰瘍による周産期死亡を予防することを目指す。本研究の目的は以下の 3 つである。

臍帯潰瘍の重症度別の発生頻度および周産期予後の調査

臍帯潰瘍の発症と関連がある因子の探索

臍帯潰瘍の発生を予測するモデルの構築

3. 研究の方法

研究デザインは、胎児十二指腸閉鎖症・空腸閉鎖症の疾患レジストリによる前向き多施設共同観察研究である。超音波検査で胎児の十二指腸閉鎖症、もしくは空腸閉鎖症と診断された方をリクルートし、臨床情報と胎児超音波所見を収集した。羊水染色体検査や羊水過多のための羊水除去などで羊水穿刺をする機会がある場合は、羊水サンプルも採取し、羊水中の胆汁酸濃度やトリプシン濃度なども測定した。臍帯潰瘍の診断は出生後の臍帯の病理学的検査によって実施し、臍帯潰瘍の診断経験がある病理診断医 2 名の合意によって診断した。臍帯潰瘍は顕微鏡所見によって重症度を grade0~4 に分類した。

Grade 0: 上皮の欠損なし

Grade 1: 臍帯上皮剥離のみ

Grade 2: 基底膜消失

Grade 3: ワルトンゼリーの菲薄化を伴う広範囲の基底膜消失

Grade 4: 臍帯血管の露出

4. 研究成果

全国 23 施設が研究に参加し、2020 年 11 月から登録を開始した。登録数の増加ペースが予定よりも遅かったため、登録期間を 1 年間延長し、2024 年 3 月末までとした。現在登録が完了し、計 121 例の登録となり、目標のサンプルサイズを達成した。

現在データ収集が完了していないため、中間解析の報告となる。病理診断は 89 例で完了し、grade0 (臍帯潰瘍なし) が 3 例、grade1 (上皮の剥離) が 37 例、grade2 (基底膜の消失) が 26 例、grade3 (ワルトンゼリーの菲薄化) が 9 例、grade4 (血管の露出) が 13 例であった。

周産期死亡は 9 例 (10.1%) あり、胎児死亡が 4 例、新生児死亡が 5 例であった。21 トリソミーは 28 例 (31.5%) に認められた。

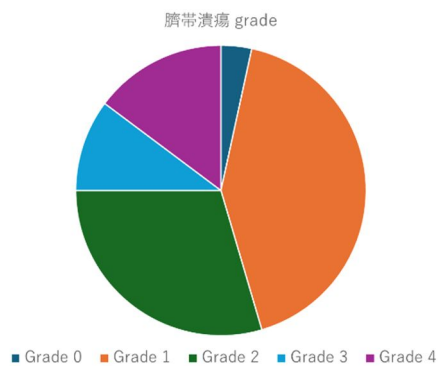


図1 病理診断による臍帯潰瘍 grade

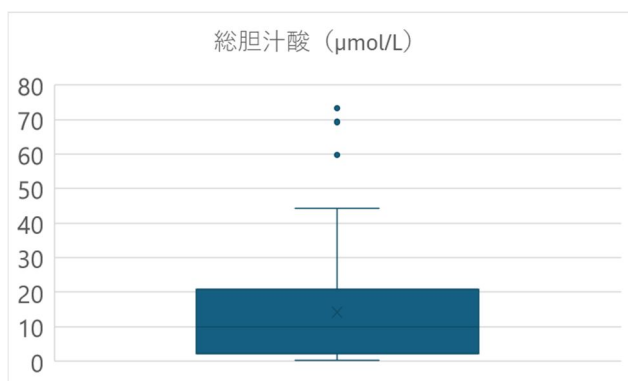


図2 羊水中総胆汁酸濃度

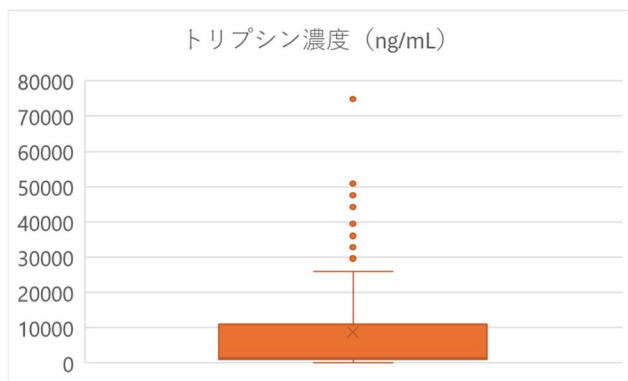


図3 羊水中トリプシン濃度

羊水を採取した症例のうち、初回採取時の羊水中総胆汁酸濃度の中央値は 9.88 (Q1 2.19, Q3 19.53) $\mu\text{mol/L}$ であり、羊水中トリプシン濃度の中央値は 1429 (Q1 980, Q3 9955) ng/mL であった。

現在、登録された症例の残りのデータを収集しており、すべてデータの収集が完了してから解析に移る予定である。本研究の結果は論文として発表し、臍帯潰瘍を伴った児の予後の悪化を防ぐために、我々が次に実施すべきことを明らかにする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 小澤 克典	4. 巻 56(4)
2. 論文標題 事例：臍帯潰瘍の研究-後ろ向き観察研究から前向き多施設共同研究を計画して-	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本周産期・新生児医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 685-687
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.34456/jjspm.56.4_685	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小澤克典
2. 発表標題 胎児十二指腸・空腸閉鎖の多施設レジストリ研究（FIND研究）の進捗報告
3. 学会等名 第59回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小澤克典
2. 発表標題 胎児十二指腸閉鎖・空腸閉鎖の多施設共同観察研究の進捗報告
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小澤克典
2. 発表標題 胎児十二指腸閉鎖・空腸閉鎖の多施設共同観察研究
3. 学会等名 第43回日本母体胎児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小澤克典
2. 発表標題 臍帯漬瘍の胎児診断
3. 学会等名 第3回胎児教育遠隔セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小澤 克典
2. 発表標題 臍帯漬瘍の研究 後ろ向き観察研究から前向き多施設共同研究を計画して
3. 学会等名 第56回日本周産期・新生児医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤野 明浩
2. 発表標題 出生前診断症例の外科治療
3. 学会等名 第56回日本周産期・新生児医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------