

作成日
2022年10月11日 第1版作成
2023年8月15日 第2版作成
2024年03月5日 第3版作成

臨床研究に関するお知らせ

宮崎大学医学部附属病院小児科では、下記の臨床研究を実施しています。皆様及び代諾者の方には本研究の趣旨をご理解いただき、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

研究課題名：早産児における消化管合併症の早期診断に対する、便バイオマーカーの有用性に関する前向き観察研究

1. 研究の概要

早産で出生されたお子さんは、近年の周産期医療の発展により、以前に比べ多く助かるようになってきています。その中で、壊死性腸炎、消化管穿孔、胎便関連腸閉塞症など腸の病気（消化管合併症）を発症した場合は、緊急の手術、腸の切除、長期の栄養不良などの影響で、命に関わったり後遺症を残すリスクが高まります。特に壊死性腸炎は、早産のお子さんの7%程度に発症するとされている重篤な合併症の一つです。壊死性腸炎は、腸への血液の流れの障害に、細菌感染や炎症などが加わることで、腸管が壊死してしまう病気です（*1）。進行した場合は腸に穴があいたり（腸管穿孔）広範に腸管の壊死が起き、緊急手術や腸管の切除が必要となる場合があり、死亡や重篤な後遺症の原因となります。一方で、早期や軽症の場合にみられる症状は元気がない、母乳やミルクの消化が悪くなる、少量の血便など非特異的なものであり、症状からは早期診断は困難な場合も多いです。

便中カルプロテクチンは、腸管内で炎症が生じると上昇することから、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患（*2）の患者さんで状態を把握するために使用されており、保険で検査することが認められています。壊死性腸炎でも腸管内で炎症が起きることから、便中カルプロテクチンが早期診断や発症予測に有用な可能性があります。十分なデータがないためその有用性についてはまだ分かっていません。

以上から、壊死性腸炎の早期診断や発症の予測に便中カルプロテクチンが有用であるかどうかを調べることを主な目的として、本研究を計画しました。次に、早産児・極低出生体重児の便中カルプロテクチンの基準となる値を決めることを第二の目的としています。第三に、便中カルプロテクチン以外に便中のラクトフェリン、ゾヌリン、アンチトリプシンなどのタンパクも動物実験などから消化管合併症の診断に有用であることが期待されており、壊死性腸炎を含め腸の病気を発症したお子さんでそれらの変化を調べることも予定しています。第四に、壊死性腸炎発症の原因として、腸内細菌叢の乱れ（変化）が考えられていることから、腸内細菌叢の解析、およびそれと関連する便代謝物質の網羅的解析を行います（*3）。また、早産児・極低出生体重児の腸内細菌叢がどのように形成されるかについては不明な部分も多いことから、消化管の合併症を発症しなかった早産・極低出生体重児での腸内細菌叢の経時的変化と、それに影響を与える要因についての検討もあわせて行います。

*1 壊死：細胞や組織が傷害され死んでしまった状態

*2 潰瘍性大腸炎：大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる病気であり、下血、下痢、腹痛などが起こります。炎症性腸疾患の一つです。炎症性腸疾患としては他にクローン病などがあります。

*3 代謝：生命（消化管内の微生物を含む）が生命維持のために生体内で化合物を合成すること

作成日
2022年10月11日 第1版作成
2023年8月15日 第2版作成
2024年03月5日 第3版作成

であり、産生される化合物を代謝物（代謝物質）と言います。

▪ 本学の実施体制

【実施責任者】

宮崎大学医学部講座発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 青木良則

▪ 本学以外の参加施設の名称と施設責任者の氏名

東京都立小児総合医療センター 新生児科 水口卯生子

▪ プロジェクト全体の研究代表者の氏名・所属

宮崎大学医学部講座発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 青木良則

2. 目的

本研究は、早産児・極低出生体重児の重篤な消化管合併症、特に壊死性腸炎の発症予測、早期診断に有用な便検査を調べることを目的としています。なお、この研究は、早産児の治療に関連する新しい知識を得ることを目的とする学術研究活動として実施されます。

3. 研究実施予定期間

この研究は、2021年12月3日から2027年3月まで行われます。

4. 対象者

研究参加施設に入院中の生後3日以内の患者さんで、在胎37週未満、かつ1500g未満で出生した早産・極低出生体重児と診断された方が対象となります。

5. 方法

対象となる方の便を下記の日程で採取します。同時に診療録から患者さんの背景情報、腸の病気と関連する症状、検査結果、治療内容など、栄養の内容に関する情報も取得します。採取した便は-20℃で保存し、一定数のサンプルが集まり、次第ヒト便カルプロテクチン測定 ELISA キット（*1）を用いて、便中カルプロテクチンの値を計測します。便中ラクトフェリン、ゾヌリン、
1 アンチトリプシンなど他の項目もELISAキットにより測定します。また、腸内細菌叢を16S rRNA解析（*2）またはショットガン解析という方法で、便代謝物質をCapillary Electrophoresis mass spectrometry (CE-MS)という方法（*3）で解析します。得られたデータを分析し、国内外の学会での発表や学術論文の投稿を行います。

なお、試料・情報の管理責任者は宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野の青木良則です。

【便の採取スケジュール】

日例 2(±1日)、日齢 7(±2日)、日齢 14(±2日)、日齢 28(±2日)、嘔吐や血便など、腸の病気が疑われる症状が出たとき、腸の病気を発症した場合は、症状が改善するまで、退院時または修正 40 週 0 日（-7日）

なお、本研究では下記の機関から試料、情報の提供を受けます。

- 医療機関：東京都立小児総合医療センター
- 当該施設の責任者：新生児科 水口卯生子
- 提供を受ける試料：便、提供を受ける情報：上記診療録の情報

作成日
2022年10月11日 第1版作成
2023年8月15日 第2版作成
2024年03月5日 第3版作成

*1 ELISA 法 : enzyme-linked immunosorbent assay の略で、目的とするタンパク質(この場合はカルプロテクチン)を測定する方法の一種です。

*2 16S rRNA 解析 : 細菌がもつ 16S rRNA 遺伝子を利用し、検体(本研究では便)に含まれる細菌の種類や分布を網羅的に解析する方法です。

*3 Capillary Electrophoresis mass spectrometry (CE-MS)法 : 試料中の代謝物質を網羅的に測定する方法の一つです。

6. 費用負担

この研究を行うにあたり、対象となる方が新たに費用を負担することは一切ありません。

7. 利益および不利益

この研究にご参加いただいた場合の利益・不利益はありません。参加を拒否された場合でも同様です。

8. 個人情報の保護

研究にあたっては、対象となる方の個人情報を容易に特定できないように、数字や記号などに置き換え、「匿名化された試料・情報(どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る)」として使用いたします。

9. 研究に関する情報開示について

ご希望があれば、研究計画および研究方法についての資料を閲覧することができます。ご希望がある場合は、下記連絡先へ遠慮無く申し出てください。ただし、研究の独創性確保に支障のない範囲内で情報開示を行います。

10. 研究資金および利益相反について

この研究に関する経費は、実施責任者が所属する診療科の研究費で賄われます。

11. 研究成果の公表

この研究で得られた研究成果を学会や医学雑誌等において発表します。この場合でも個人を特定できる情報は一切利用しません。

12. 参加拒否したい場合の連絡先

この研究に参加したくない(自分のデータを使ってほしくない)方は下記連絡先へ遠慮無く申し出てください。しかしながら、データ解析後、もしくは学会等で発表後は途中辞退することができない場合もあります。

13. 疑問、質問あるいは苦情があった場合の連絡先

この研究に関して疑問、質問あるいは苦情があった場合は下記連絡先へ連絡をお願いいたします。

【研究担当者連絡先】

宮崎大学医学部附属病院小児科 / 総合周産期母子医療センター

氏名 青木 良則

電話 : 0985-85-0989