



Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry

Kurokawa, Daisuke

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6677号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006677>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)
学位論文の内容要旨

Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry

日本人の極低出生体重児の経皮黄疸計を用いた高ビリルビン血症の
スクリーニング

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

小児科学

(指導教員：飯島 一誠教授)

黒川 大輔

日本の最近の調査では、在胎 30 週未満の新生児 1000 人出生当たり 1.8 人に核黄疸が発生し、早産児の黄疸管理の見直しが大きな課題となっている。我々は、出生体重 1500g 未満の極低出生体重 (VLBW) 児の核黄疸症例のほとんどが、血清総ビリルビン値 (TB) のピークが生後 1 週以降 (中央値は 28 日) にあることを明らかにした。そのため、現在の我が国の新生児医療において、VLBW 児は生後 1 週間のみならず、それ以降も継続して嚴重な高ビリルビン血症をモニタリングする必要があると考えられる。

経皮ビリルビン (TcB) は、正常産児において TB と関連するため、額部や胸部を用いて高ビリルビン血症を非侵襲的にスクリーニングする方法として普及している。しかし、早産児では TcB 測定は高ビリルビン血症のスクリーニングには通常診療にまで用いるに至っていない。その理由として、我々は、早産児の場合は TcB と TB が一致しない、正確な測定部位も明らかになっていないなどの問題があるためと考えた。

そこで、本研究では、日本人の VLBW 児において、5 か所の異なった部位で TcB 測定を行い、その TcB と TB の関連性を検討すること、また、日本のガイドラインで VLBW 児の光線療法が開始となる TB 10 mg/dL 以上を検出するための TcB のカットオフ値を決定し、どの部位での測定が最も適切であるかを明らかにすることを目的とした。

方法

対象は、2013 年 4 月から 2014 年 12 月に神戸大学病院、加古川西市民病院、高槻病院、兵庫県立こども病院、姫路赤十字病院に入院した VLBW 児 85 人である。光線療法中において TcB と TB は関連しないため ($n=35$ 、 $R^2=0.1662$)、今回は光線療法を未施行、もしくは光線療法終了後 24 時間以降の児を対象とした。静脈血液を採取し TB を測定した。採血から 1 時間以内に額部、胸部、背部、下腹部、腰部の 5 か所の部位で TcB を測定した。本研究は神戸大学大学院医学研究科倫理委員会の承認と患者家族への同意を得て行った。

TcB は JM-105 経皮黄疸計 (コニカミノルタ社、東京) を用い、各部位につき 3~6 回測定し、中央値を TcB とした。TB は UB アナライザー (アロース社、大阪) を用いて分光光度法で測定した。

[異なった検者による TcB 測定の検証]

TcB 測定が検者間の差がないかを確認するために、同一患児 (在胎週数 30 週、出生体重 1352g、測定日齢 14) で 3 人の異なった検者 (新生児科医、研修医、看護師) が TcB 測定を行い、TcB の平均値と変動係数 (CV) を算出した。

[統計解析]

線形回帰分析を行い各部位での TcB と TB の相関を回帰式と決定係数 (R^2) で評価した。さらに、その相関性は日齢による違いがあることを考え、日齢 7 までと日齢 8 以降の R^2 を比較した。TcB と TB の誤差は Bland-Altman 分析で検討した。各部位で TB 10 mg/dL 以

上を検出する TcB については、ROC 曲線を用いて分析し、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を計算し TcB のカットオフ値と最も良い測定部位を決定した。異なった検者による TcB 測定の検証は Kruskal-Wallis 検定を用いた。p<0.05 を有意差ありとした。

結果

新生児 85 人を対象にのべ 383 測定を行った。在胎週数と出生体重の中央値はそれぞれ 29 週（範囲：22～36 週）と 1154g（範囲：470～1490g）であった。日齢の中央値は 20（範囲：1～117）であった。全ての児は日本人であり、Small for Gestational age の児（同じ週数の平均出生体重に比べ 10 パーセント以下）が 42%であった。2 人の児はクームス試験陽性と一酸化炭素ヘモグロビンの上昇により、溶血性黄疸と診断された（溶血の原因は、1 人は ABO 不適合、1 人は原因不明であった）。

[異なった検者による TcB 測定の検証]

それぞれの検者による各部位の TcB 測定の CV はほぼ全てが 10%より高かったが、3 人の検者による各部位の TcB の測定値に有意な差はなかった。

[TB と TcB の線形回帰分析]

TB と TcB の線形回帰分析では、全ての部位の TcB で TB と有意に相関していた（p < 0.0001）。腰部が最も R²が高く（0.7396、n=157）、続いて、胸部（0.6488、n=222）、背部（0.6321、n=177）、下腹部（0.5430、n=174）、そして額部（0.5294、n=277）であった。また、腰部以外では日齢 8 以降の児の方が日齢 7 までの児より R²が高値であった。

[TB と TcB の Bland-Altman 分析]

TB と TcB の Bland-Altman 分析では、TB と TcB の差の平均は、胸部（-1.1、n=222）、下腹部（-1.2、n=174）、背部（-1.3、n=177）、額部（-1.3、n=277）、腰部（-1.7、n=157）の順で小さかった。2SD 値は腰部で 3.0、胸部で 3.7、背部で 3.9、下腹部で 4.3、額部で 4.4 の順で小さかった。

[TB 10 mg/dL 以上を検出するための TcB のカットオフ値の決定]

TB 10 mg/dL 以上を検出する TcB を求めるための ROC 曲線下面積は腰部（0.968）、背部（0.960）、胸部（0.955）、額部（0.942）、下腹部（0.913）の順で大きかった。TB 10 mg/dL を検出するための TcB のカットオフ値を 8 とした場合、胸部あるいは背部で感度と陰性的中率が 100%となった。

考察

我々は、VLBW 児における高ビリルビン血症を TcB でスクリーニングをするために、5

か所の部位の TcB を検討した。その結果、VLBW 児の光線療法開始基準である TB 10 mg/dL を検出するための TcB のカットオフ値は 8 で、胸部と背部における TcB 測定は他の部位よりも正確性が高かった。

全ての部位で TcB と TB は有意に相関したが、TcB は TB より約 1～2 程度低いことを明らかにした。実際に TcB 測定をスクリーニングとして使用する場合、感度が 100%である必要がある。TB 10 mg/dL を検出するためには、TcB のカットオフ値を 8 とした場合、胸部と背部で感度が 100%であった。額部、下腹部、腰部では TcB のカットオフ値が 6 もしくは 7 のときに感度が 100%であったが、その特異度は低かった。過去の報告でも早産児において背部測定は額部や胸部に比べてより安全にスクリーニングできると言われているが、我々の研究では、背部だけでなく胸部の測定においても正確性が高いことを示した。正期産児は日常的には額部で測定されている。一方、VLBW 児では、額部は狭く、下腹部は柔らかいため、額部や下腹部における TcB 測定は不安定となることがと推測された。TcB 測定は検者によって異なるかも我々は検証したが、検者による差はなかった。

VLBW 児において、日齢 7 までは呼吸や循環状態が不安定であり、そのために採血が行われ同時に TB が測定されるため、TcB 測定は必ずしも必要ない。日齢 7 までは日齢 8 以降に比べて正確性が低かった。それは皮膚の未熟性のためと考えている。しかし、VLBW 児は日齢が経過しても重度な高ビリルビン血症を呈し、核黄疸を発症することがあるため、日齢 8 以降での TcB 測定が重要である。それゆえ、非侵襲的で痛みを伴わないスクリーニング方法の確立が求められる。今回のような経皮測定は、採血量や採血頻度を減らすと同時に、高ビリルビン血症の早期検出を行うことができることが期待される。

この研究はいくつかの限界がある。我々の決定した TcB 値や胸部や背部測定の正確性が高いことが他の人種にも適応できるかどうかは定かではない。今回は出生体重 500g 以下の児は 2 人のみであった。このようなより未熟な児においても TcB 測定が正確かどうかは今後の課題である。

VLBW 児における TcB 測定の正確性は部位により異なる。光線療法適応の TB 10 mg/dL 以上を検出するためには、胸部もしくは背部測定で TcB が 8 以上を用いることで、黄疸スクリーニングとして使用できるものと考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2579号	氏 名	黒川 大輔
論文題目 Title of Dissertation	Screening for Hyperbilirubinemia in Japanese Very Low Birthweight Infants Using Transcutaneous Bilirubinometry 日本人の極低出生体重児の経皮黄疸計を用いた高ビリルビン血症のスクリーニング		
審査委員 Examiner	主 査 山田秀人 Chief Examiner 副 査 平田健一 Vice-examiner 副 査 河野 誠司 Vice-examiner		

緒言

日本の最近の調査では、在胎30週未満の新生児1000人出生当たり1.8人に核黄疸が発生し、早産児の黄疸管理の見直しが大きな課題となっている。我々は、出生体重1500g未満の極低出生体重(VLBW)児の核黄疸症例のほとんどが、血清総ビリルビン値(TB)のピークが生後1週以降(中央値は28日)にあることを明らかにした。そのため、VLBW児は生後1週間のみならず、それ以降も継続して嚴重に高ビリルビン血症をモニタリングする必要があると考えられる。

経皮ビリルビン(TcB)は、正期産児においてTBと相関するため、額部や胸部を用いて高ビリルビン血症を非侵襲的にスクリーニングする方法として普及している。しかし、早産児ではTcB測定は高ビリルビン血症のスクリーニングには通常診療にまで用いるに至っていない。その理由として、早産児の場合はTcBとTBが一致しない、正確な測定部位も明

らかになっていないなどの問題があるためと考えた。

そこで本研究では、日本人のVLBW児において、5か所の異なった部位でTcB測定を行い、そのTcBとTBの相関性を検討すること、また、光線療法の適応となるTB10 mg/dL以上を検出するためのTcBのカットオフ値を決定し、どの部位での測定が最も適切であるかを明らかにすることを目的とした。

方法

対象は、2013年4月から2014年12月に神戸大学病院、加古川西市民病院、高槻病院、兵庫県立こども病院、姫路赤十字病院に入院したVLBW児85人である。光線療法を未施行、もしくは光線療法終了後24時間以降の児を対象とした。静脈血液を採取しTBを測定し、採血から1時間以内に額部、胸部、背部、下腹部、腰部の5か所の部位でTcBを測定した。本研究は神戸大学大学院医学研究科倫理委員会の承認と患者家族への同意を得て行った。

TcBはJM-105 経皮黄疸計(コニカミノルタ社、東京)を用い、各部位につき3~6回測定し、中央値をTcBとした。TBはUBアナライザー(アローズ社、大阪)を用いて分光光度法で測定した。

[統計解析]

線形回帰分析を行い各部位でのTcBとTBの相関を決定係数(R^2)で評価した。TcBとTBの誤差はBland-Altman分析で検討した。各部位でTB10 mg/dL以上を検出するTcBについては、ROC曲線を用いて分析し、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を計算しTcBのカットオフ値と最も良い測定部位を決定した。異なった検者によるTcB測定の検証はKruskal-Wallis検定を用いた。 $p<0.05$ を有意差ありとした。

結果

新生児85人を対象にのべ383 TcB測定を行った。各部位の測定回数は、額部277回、胸部222回、背部177回、下腹部174回、腰部157回であった。在胎週数と出生体重の中央値はそれぞれ29週(範囲:22~36週)と1154g(範囲:470~1490g)であった。日齢の中央値は20(範囲:1~117)であった。

[TBとTcBの線形回帰分析]

TBとTcBの線形回帰分析では、全ての部位のTcBでTBと有意に相関していた($p<0.0001$)。 R^2 は腰部0.7396、胸部0.6488、背部0.6321、下腹部0.5430、額部0.5294の順で高かった。

[TBとTcBのBland-Altman分析]

TBとTcBのBland-Altman分析では、TBとTcBの差の平均は、胸部-1.1、下腹部-1.2、背部-1.3、額部-1.3、腰部-1.7の順で小さかった。2SD値は腰部で3.0、胸部で3.7、背部で3.9、下腹部で4.3、額部で4.4の順で小さかった。

[TB 10 mg/dL以上を検出するためのTcBのカットオフ値の決定]

TB 10 mg/dL以上を検出するTcBを求めるためのROC曲線下面積は腰部0.968、背部0.960、

胸部 0.955、額部 0.942、下腹部 0.913 の順で大きかった。TB 10 mg/dL を検出するための TcB のカットオフ値を 8 とした場合、胸部あるいは背部で感度と陰性的中率が 100% となった。

考察

全ての部位で TcB と TB は有意に相関したが、TcB は TB より約 1～2 程度低いことを明らかにした。実際に TcB 測定をスクリーニングとして使用する場合、感度が 100% である必要がある。TB 10 mg/dL を検出するためには、TcB のカットオフ値を 8 とした場合、胸部と背部で感度が 100% であった。正期産児は日常的には額部で測定されているが、VLBW 児では額部は狭く、TcB 測定は不安定となることが推測された。

この研究はいくつかの限界がある。今回の結果が他の人種にも適応できるかどうかは定かではない。今回は出生体重 500g 以下の児は 2 人のみであった。このようなより未熟な児においても TcB 測定が正確かどうかは今後の課題である。

結論

VLBW 児における TcB 測定の正確性は部位により異なることが明らかになった。光線療法適応の TB 10 mg/dL 以上を検出するためには、胸部もしくは背部測定で TcB が 8 以上を用いることで、黄疸スクリーニングとして使用できるものと考えられた。

本研究により、VLBW 児において TcB と TB が相関することが明らかにし、TcB 8 以上をカットオフ値として用いた場合、TB 10 mg/dL 以上を検出する効率が高いことを初めて明らかにした。したがって、重要な知見を得たものとして価値ある研究である。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。