



Evaluation of BiliCare™ transcutaneous bilirubin device in Japanese newborns

Yamana, Keiji

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2018-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7126号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007126>

※ 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

Evaluation of BiliCare™ transcutaneous bilirubin device in
Japanese newborns

日本人新生児における経皮黄疸計ビリケア™の臨床評価

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)

山名啓司

【諸言】

新生児高ビリルビン血症は新生児期のもっともよくみられる疾患である。高ビリルビン血症の診断と治療は通常血清ビリルビン値 (total serum bilirubin: TB) をもって行われるが、新生児にとって採血は侵襲的である。経皮ビリルビン (transcutaneous bilirubin: TcB) 測定によるスクリーニングが非侵襲的な検査として世界的に行われている。日本では、経皮黄疸計である JM-103 や JM-105 (コニカミノルタ社、東京) の JM シリーズが広く使用されている。ビリルビンの吸収波長のピークは青色 (450nm) である。経皮黄疸計では青色と緑色 (550nm) の二つの波長の光を皮膚下に照射し、青色は吸収され戻ってくる光の強さは減弱し、また緑色はそのまま戻ってくるため、その反射光の光学濃度差を計算し、TcB が算出される。JM シリーズは胸骨など体の一部を圧迫する作業が必要で、測定者や測定する部位によってばらつきがでる可能性がある。

近年、耳介を挟んで TcB を測定する経皮黄疸計ビリケア (Natus Medical, Pleasanton, USA) が実用化された。ビリケアは、JM-103 や JM-105 に用いるキセノンランプ光源と違い、Light-emitting diode (LED) 光源を用いた経皮黄疸計であり、JM シリーズと同様の機序で青色と緑色の 2 波長の光を用いて、耳の組織を透過させて TcB を算出する。ビリケアは耳介を挟んで測定するため、胸骨などへの圧迫行為は必要なく、JM シリーズよりもより非侵襲的である。しかし、経皮黄疸計ビリケアの TcB (以下、ビリケア TcB) 測定に関して、耳の測定部位については決まっておらず、測定者間の測定値のばらつきについても検討はされていない。また、ヘモグロビン (Hb) は 400-470nm (ピークは 415nm) に吸収スペクトルを有し、ビリルビンと吸収スペクトルが重なるため、Hb は TcB 測定を妨げる可能性がある。

そこで我々は、今研究の目的は、①耳の異なった 3 つの部位でビリケア TcB の正確性

を検討すること、②測定者間によるビリケア TcB のばらつきを検討すること、③ビリケア TcB と JM-105 による TcB (以下、JM-105TcB) の比較検討をすること、④Hb 値によって TcB が影響されるかどうかを検討することである。

【方法】

<研究デザインと対象>

本研究デザインは単施設前向き観察研究である。対象は、2015年8月から2016年5月に神戸大学医学部附属病院に入院した、在胎35週以上で生後2週間以内の82人の新生児。測定回数はいずれも107回であった。神戸大学倫理委員会の承認(No.1874)をうけ、家族の同意のもと本研究を行った。

光線療法を受けていない児または光線療法終了後24時間以上経過した児を対象に、黄疸管理目的に血液採取を施行した児に、ビリケアとJM-105を用いてTcB測定を行った。ビリケアTcBの測定部位は、舟状窩(厚さ1.2mm)と耳甲介腔(1.2mm)と耳垂(2.0mm)とし、JM-105TcBは胸骨で測定した。TcB測定はすべて血液採取1時間以内に行った。

<測定について>

ビリケアでは、耳の各部位でTcBをそれぞれ3回ずつ測定し、JM-105は通常診療で一般に使用されている胸骨で3回測定し、それぞれ中央値TcBを用いた。TBは、UBアナライザー(アローズ、大阪)で測定した値を用い、Hb値はABL90 FLEX(Radiometer、デンマーク)を用いて全血検体から測定を行った。

<検討方法>

・ビリケアTcBの正確性

耳の各部位におけるTcBとTBの相関性について、線形回帰分析を用いて評価し、回帰式と相関係数 r を算出した。また、耳の3つの各部位で測定したTcBとTBとの間のばら

つきを評価するために、Bland-Altmanプロットを用いて評価した。

・ビリケアTcBの精度

TB値によるビリケアTcBのばらつきを評価するために、異なるTB値(6.0、10.4、および16.0mg/dL)を呈する3人の新生児において、右耳の舟状窩におけるビリケアTcB測定を6回ずつ行い、その平均値±SDおよび変動係数(CV)を算出した。

次に、異なる測定者間でのTcB値のばらつきを評価するために、3人の測定者(新生児科医、臨床研修医、および看護師)で、ビリケア(右耳の舟状窩)とJM-105(胸骨)でのTcB測定をそれぞれ6回ずつ行い、各TcBの平均値±SD、およびCVを算出し、Kruskal-Wallis検定を用いて比較検討した。

・ビリケアTcBとJM-105TcBの測定値の比較

右耳の舟状窩にて測定したビリケアTcBと、胸骨にて測定したJM-105TcBとで線形回帰分析にて相関性を評価し、回帰式と相関係数 r を算出した。また両者のTcBの差をBland-Altmanプロットを用いて評価した。さらに、ビリケアとJM-105の両者で、異なるTB値の範囲(<5、5-6.9、7-8.9、9-10.9、11-12.9、13-14.9、≥15mg/dL)におけるTBとTcBとの差をMann-Whitney U検定を用いて比較検討した。

・Hb値の影響

ビリケアTcBまたはJM-105TcBとTB値との差と、Hb値との相関性を線形回帰分析で求め、回帰式と相関係数 r を求めた。

<統計解析>

すべての統計解析は、Excel統計解析ソフトStatcel3を用いて行い、 $P<0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

<臨床背景>

在胎週数の中央値および出生体重はそれぞれ 38 週 (35-41 週)、及び 2909g (1748-3952g) であった。Small for gestational age (出生体重が週数相当の 10%未満) が 13%であった。溶血性疾患はいなかった。血管腫やメラノーマのような耳の皮膚病変を有する児はいなかった。

82 人の児からのべ 107 回の測定評価を行い、測定日齢の中央値は 5 (0-13) であった。TB および Hb の中央値はそれぞれ 11.0mg/dL (1.5-17.6mg/dL) および 16.6g/dL (10.9-21.0g/dL) であった。今研究では TB18mg/dL 以上の新生児はいなかった。

採血前 24 時間以内の栄養方法は、混合栄養の児が 47%であった。また 15%の児が点滴加療を受けていた。

<ビリケア TcB の正確性>

TcB は耳の各部位で TB と有意に相関していた ($P < 0.0001$)。相関係数 r は舟状窩 0.91、耳甲介腔 0.93、耳垂 0.93 であった。TcB と TB の平均値の差 (TcB-TB) と 2 SD スコアは、それぞれ舟状窩では 0.1 と 3.7、耳甲介腔では 0.3 と 3.3、耳垂では 3.6 と 3.5 であった。

<ビリケア TcB の精度>

異なる TB 値におけるビリケア TcB の CV 値はすべて 5%未満であった。3 人の異なる測定者間において、ビリケアと JM-105 とで TcB 測定に有意差はなかった。

<ビリケア TcB と JM-105TcB の測定値の比較>

ビリケア TcB と JM-105TcB との相関係数 $r=0.91$ ($P < 0.0001$)、両者間の差の平均値は 0.0、2SD スコア 4.3 であった。TB が 15mg/dL 以上の場合、ビリケア TcB と TB の差 (ビリケア TcB-TB) は、-1.8mg/dL で、JM-105 と TB の差 (JM-105TcB-TB) は 0.2mg/dL であり、TB との差は有意に小さかった。逆に、TB 5 mg/dL 未満および 5-7 mg/dL の場合、ビリケア TcB は、JM-105 TcB よりも TB との差は有意に大きかった ($P < 0.01$)。

<ビリケア TcB または JM-105 TcB に対する Hb の影響>

ビリケア TcB と TB 値の差 (ビリケア TcB-TB) と Hb 値との相関係数 $r=0.17$ ($p=n.s.$) であったが、JM-105TcB と TB 値の差 (JM-105TcB-TB) と Hb 値との相関係数 $r=-0.36$ ($P < 0.001$) で有意な負の相関を示した。

【考察】

本研究は日本人の新生児における経皮黄疸計ビリケアの詳細な評価を初めて報告した。舟状窩だけでなく耳甲介腔でも、耳垂よりも信頼性が高かった。理由として、ビリケア TcB の測定方法に耳の組織内に光を透過させるため、耳の部位の厚さが影響した可能性がある。異なる TB 値や異なる測定者間での測定の精度は高く、信頼できる結果であった。ビリケアと JM-105 との比較では良好な相関性があり、TB 値が 7mg/dL 未満または 15mg/dL 以上で、より両者の測定差は大きかった。

イタリアとタイの 2 つの研究グループは、2016 年にビリケア TcB の精度を報告している。ビリケア TcB と TB の間の相関係数 r はそれぞれ 0.55 と 0.76 であった。タイの調査では、Bland-Altman プロットの TcB と TB 値の差は +1.87 であった。我々の研究では、他

の国の報告と比較して、相関係数 $r=0.91$; 平均差、0.1 とより良い精度を示した。理由
は人種の違いや耳のなかでも測定部位の違いが影響したのではないかと推測する。また、
我々はビリケア TcB が測定者によって異なるかどうかを調査し、測定者に依存しないこ
とを証明した。

ビリケアと JM シリーズでの TcB の比較について、過去の報告では両者の相関 ($r=0.81$)
と同様に、本研究でも両者は有意に相関していた ($r=0.91$)。しかし、TB 値が 15mg/dL
以上の場合に、ビリケア TcB は JM-105TcB よりも低い値を示し、また逆に TB 値が 7mg/dL
未満では、ビリケア TcB は JM-105TcB よりも高い値を示した。Pratesi らは、8.0mg/dL
未満、8-12.9mg/dL の場合に、ビリケア TcB は JM-103 値よりも高く、13mg/dL 以上場合
には TcB が低い値を示すと報告している。これらの違いの理由は、TcB を測定するた
めの異なる環境が影響した可能性がある。我々の新生児病棟では、環境は白色蛍光下にあ
り、対象であったすべての新生児は服を着ていた。白色蛍光下の環境が TcB 値に影響を
及ぼす場合ビリケアは露出した耳で測定するため、JM シリーズよりも常に低い TcB を示
す可能性があった。しかし、今回ビリケアは JM シリーズよりも常に低い TcB を呈するこ
とはなかったため、我々は環境の影響はないと考えている。しかし、ビリケアを使用し
て高ビリルビン血症をスクリーニングする場合は、測定者は JM-105 とどのように異なる
かを知っておく必要がある。

ビリルビンは、400-500nm (ピークは 460nm) に吸収スペクトルを有する。また Hb は
400-470nm (ピークは 415nm) の吸収スペクトルを有し、ビリルビンと吸収スペクトルが

重なるため、Hb はビリルビンの測定を妨げる可能性があった。Onks らは、JM-101 にお
ける TcB で、in vitro で Hb 濃度が増加すると TcB 値が低下すると報告している。我々
はビリケアおよび JM-105 で得られた TcB について、Hb 値の影響について調べた。
JM-105TcB は Hb が増加するにつれて減少したが、ビリケア TcB については、Hb の有意な
影響は見られなかった。しかし、Hb 値が低い場合に、大きなばらつきが見られたため、
結果に影響を及ぼした可能性がある。さらなる多数の被験者およびサンプルを用いた研
究が今後必要である。

ビリケア TcB 測定を行う耳において、分娩時の傷や毛がある場合などは測定に影響を
及ぼす可能性がある。本研究では耳に何らかの異常を有する児はいなかった。皮膚の色
調に関して、Maisels らは、JM-103 を用いた TcB 値とアフリカ系アメリカ人新生児の TB
値との相関を調べ、相関係数は、非アフリカ系アメリカ人の新生児よりもわずかに低か
った。本研究では、被験者はすべて日本人であった。今後、皮膚色による影響がないか
はさらなる評価が必要である。

ビリケアは、耳で簡易に測定するため、人工呼吸器管理や腹臥位管理を要する早産児
にも非侵襲的に使用することが可能である。早産児のビリケアの正確性や精度に関し
ては、今後研究する必要がある。

この研究の limitation として、研究期間中に TB 値が 18mg/dL 以上の新生児がいな
かったため、TB 値が 18mg/dL 以上の場合のビリケア TcB データが結果に含まれていない。
臨床現場にて、日齢 4 や 5 を超えて TB 値が 18mg/dL を超えると、光線療法が考慮される。

TB 値が 18mg/dL 以上の新生児における、ビリケアの正確性や精度についてさらなる研究が必要である。

【結論】

新経皮黄疸計ビリケアは、舟状窩または耳甲介腔で測定された TcB 値は、耳垂で測定された TcB 値と比較して、より信頼性が高く、測定者または TB 値に依存しない。日本人の新生児でビリケアを用いて、高ビリルビン血症をスクリーニングする場合、ビリケア TcB は、TB 値が 7mg/dL 未満および 15mg/dL 以上で、JM-105TcB の測定値に比べて異なる可能性があることに留意すべきである。

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第2741号	氏名	山名 啓司
論文題目 Title of Dissertation	Evaluation of BiliCare™ transcutaneous bilirubin device in Japanese newborns 日本人新生児における経皮黄疸計ビリケア™の臨床評価		
審査委員 Examiner	主 査 西尾久英 Chief Examiner 副 査 山田秀人 Vice-examiner 副 査 河野誠司 Vice-examiner		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

新生児高ビリルビン血症は新生児期のもっともよくみられる疾患である。高ビリルビン血症の診断と治療は通常血清ビリルビン値 (total serum bilirubin: TB) をもって行われるが、新生児にとって採血は侵襲的である。経皮ビリルビン(transcutaneous bilirubin: TcB) 測定によるスクリーニングが非侵襲的な検査として世界的に行われるようになった。

最近、耳介を挟んで TcB を測定する経皮黄疸計ビリケア (Natus Medical, Pleasanton, USA) が実用化された。ビリケアは Light-emitting diode(LED)光源を用いた経皮黄疸計である。しかし、ビリケアの TcB (以下、ビリケア TcB) 測定に関して、耳の測定部位については特に指定されておらず、測定者間の測定値のばらつきについても検討はされていない。また、新生児のヘモグロビン (Hb) はビリケアの TcB 測定を妨げる可能性についても十分には検討されていない。

そこで申請者らは、①耳の異なった3つの部位でビリケア TcB の正確性を検討し、②測定者間によるビリケア TcB のばらつきを検討し、③Hb 値によって TcB が影響されるかどうかを検討した。研究では、従来型の経皮黄疸計 JM-105 を対照として用いた。

【方法】

<研究デザインと対象>

本研究デザインは単施設前向き観察研究である。対象は、2015年8月から2016年5月に神戸大学医学部附属病院に入院した、在胎35週以上で生後2週間以内の82人の新生児。測定回数はのべ107回であった。光線療法を受けていない児または光線療法終了後24時間以上経過した児を対象に、黄疸管理目的に血液採取を施行した児に、ビリケアと JM-105 を用いて TcB 測定を行った。ビリケア TcB の測定部位は、舟状窩(厚さ1.2mm)と耳甲介腔(1.2mm)と耳垂(2.0mm)とし、JM-105 TcB は胸骨で測定した。TcB 測定はすべて血液採取1時間以内に行った。

<測定について>

ビリケアでは、耳の各部位で TcB をそれぞれ3回ずつ測定し、JM-105 は通常診療で一般に使用されている胸骨で3回測定し、それぞれ中央値 TcB を用いた。TB は、UB アナライザー (アローズ、大阪) で測定した値を用い、Hb 値は ABL90 FLEX (Radiometer、デンマーク) を用いた。

<検討方法>

・ビリケア TcB の正確性

耳の各部位における TcB と TB の相関性について、線形回帰分析を用いて評価し、回帰式と相関係数 r を算出した。また、耳の3つの各部位で測定した TcB と TB との間のばらつきを評価するために、Bland-Altman プロットを用いて評価した。

・ビリケア TcB の精度

TB 値によるビリケア TcB のばらつきを評価するために、異なる TB 値 (6.0、10.4、および 16.0mg/dL) を呈する 3 人の新生児において、右耳の舟状窩におけるビリケア TcB 測定を 6 回ずつ行い、その平均値±SD および変動係数 (CV) を算出した。

次に、異なる測定者間での TcB 値のばらつきを評価するために、3 人の測定者 (新生児科医、臨床研修医、および看護師) で、ビリケア (右耳の舟状窩) と JM-105 (胸骨) での TcB 測定をそれぞれ 6 回ずつ行い、各 TcB の平均値±SD、および CV を算出し、Kruskal-Wallis 検定を用いて比較検討した。

・ビリケア TcB と JM-105TcB の測定値の比較

右耳の舟状窩にて測定したビリケア TcB と、胸骨にて測定した JM-105TcB とで線形回帰分析にて相関性を評価し、回帰式と相関係数 r を算出した。また両者の TcB の差を Bland-Altman プロットを用いて評価した。さらに、ビリケアと JM-105 の両者で、異なる TB 値の範囲 (<5、5-6.9、7-8.9、9-10.9、11-12.9、13-14.9、 ≥ 15 mg/dL) における TB と TcB との差を Mann-Whitney U 検定を用いて比較検討した。

・Hb 値の影響

ビリケア TcB または JM-105TcB と TB 値との差と、Hb 値との相関性を線形回帰分析で求め、回帰式と相関係数 r を求めた。

<統計解析>

すべての統計解析は、Excel 統計解析ソフト Statcel3 を用いて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

<臨床背景>

在胎週数の中央値および出生体重はそれぞれ 38 週 (35-41 週)、及び 2909g (1748-3952g) であった。Small for gestational age (出生体重が週数相当の 10%未満) が 13%であった。82 人の児からのべ 107 回の測定評価を行い、測定日齢の中央値は 5 (0-13) であった。TB および Hb の中央値はそれぞれ 11.0mg/dL (1.5-17.6mg/dL) および 16.6g/dL (10.9-21.0g/dL) であった。今研究では TB 18mg/dL 以上の新生児はいなかった。

採血前 24 時間以内の栄養方法は、混合栄養の児が 47%であった。また 15%の児が点滴加療を受けていた。

<ビリケア TcB の正確性>

TcB は耳の各部位で TB と有意に相関していた ($P < 0.0001$)。相関係数 r は舟状窩 0.91、耳甲介腔 0.93、耳垂 0.93 であった。TcB と TB の平均値の差 (TcB-TB) と 2 SD スコアは、それぞれ舟状窩では 0.1 と 3.7、耳甲介腔では 0.3 と 3.3、耳垂では 3.6 と 3.5 であった。

<ビリケア TcB の精度>

異なる TB 値におけるビリケア TcB の CV 値はすべて 5%未満であった。3 人の異なる測定者間において、ビリケアと JM-105 とで TcB 測定に有意差はなかった。

<ビリケア TcB と JM-105TcB の測定値の比較>

ビリケア TcB と JM-105TcB との相関係数 $r=0.91$ ($P < 0.0001$)、両者間の差の平均値は 0.0、2SD スコア 4.3 であった。

<ビリケア TcB または JM-105 TcB に対する Hb の影響>

ビリケア TcB と TB 値の差 (ビリケア TcB-TB) と Hb 値との相関係数 $r=0.17$ ($p = n.s.$) であったが、JM-105TcB と TB 値の差 (JM-105TcB-TB) と Hb 値との相関係数 $r=-0.36$ ($P < 0.001$) で有意な負の相関を示した。

【考察】

本研究は、日本人の新生児における経皮黄疸計ビリケアの有効性を評価したものである。新経皮黄疸計ビリケアは、舟状窩または耳甲介腔で測定された TcB 値は、耳垂で測定された TcB 値と比較して、より信頼性が高く、測定者または TB 値に依存しなかった。

Hb はビリルビンの測定を妨げる可能性がある。ビリケア TcB については、Hb 値が低い場合に、大きなばらつきが見られた。また、TcB 測定を行う耳の色調に関しては、本研究の被験者はすべて日本人であり、結論は出なかった。今後、これらの点について、さらなる評価が必要であろう。

本研究は、新生児黄疸の評価方法について、経皮黄疸測定の有効性を研究したものであるが、いまだ十分に研究が行われていない新型経皮黄疸計ビリケアの特性的な解明に関する重要な治験を得たものとして価値ある集積であると認める。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。