



経皮ビリルビン測定による成熟新生児黄疸モニタリングと採血基準値の検討

河田, 知子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1996-08-21

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2052

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002052>

※ 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。



氏名・(本籍)	かわ た とも こ 河 田 知 子	(兵庫県)
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	
学位記番号	博ろ第1527号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成8年8月21日	
学位論文題目	経皮ビリルビン測定による成熟新生児黄疸モニタリングと採血基準値の検討	
審 査 委 員	主査 教授 中 村 肇	
	教授 松 尾 雅 文	教授 伊 東 宏

論 文 内 容 の 要 旨

[緒言]

ミノルタ黄疸計により測定される経皮的ビリルビン濃度(transcutaneous bilirubinometer reading; TcB)は、血清総ビリルビン(total bilirubin; TB)値とよく相関し、新生児高ビリルビン血症のスクリーニングに有用であると報告されている。新生児の血清TB値の正常範囲は生後時間の経過と共に変化し、それに伴い光線療法開始基準値も生後時間別(あるいは日齢別)に定められているので、ミノルタ黄疸計を新生児黄疸のスクリーニング機器として用いるには、生後時間別にTcB値による採血基準値を作成するのが適当と考えた。TcB値と血清TB値の相関係数が高いことは今までに数多く報告されているが、日齢別にスクリーニング基準値を設定し、評価を試みた報告はない。そこで、ミノルタ黄疸計を用いて成熟新生児における日齢別採血基準値を求め、その評価を行った。

[対象および方法]

1994年6月より1995年2月までに姫路聖マリア病院で出生した新生児344例のうち、在胎週数37週以上(39.7±1.2週; mean±SD)、出生体重2,500g以上(3,177±345g; mean±SD)の成熟児303例(男児152例, 女児151例)を対象とした。溶血性疾患, 感染症を有する症例は対象より除外した。全症例で日齢0から日齢6まで1日1回ミノルタ黄疸計(I型)でTcB値を前額部で測定した。採血は原則として午前8時に行い、生後24時間未満ではTcB10以上の症例, 生後72時間未満ではTcB16以上の症例に行った。生後72時間以降では日齢4に血液型, 日齢6に先天性代謝異常スクリーニング検査のために採血した検体の一部でビリルビン測定を全例に施行した。血清総ビリルビン(total bilirubin; TB)値, アンバウンドビリルビン(unbound bilirubin; UB)値はUB Analyzer UA-1(アローズ社)により測定した。

TcB値と血清TB値の解析をStat View 4.0(Machintosh版, Abacus)を用いて行い、生後時間別にPearsonの相関係数, 単回帰分析による回帰式を求めた。異なる生後時間帯の回帰式の比較はダミーコーディング法による回帰モデルにステップワイズ回帰分析を行うことにより検討した。なお, 光線

療法開始後のデータは除外した。

次に、高ビリルビン血症の診断基準を中村の血清TB値による光線療法開始基準値（生後24時間未満；10mg/dl，生後24時間以上48時間未満；12mg/dl，生後48時間以上72時間未満；15mg/dl，生後72時間以降；18mg/dl）を超える血清TB値を示す症例と定義し，各TcB値をカットオフ値にした場合の感度，特異度を求めた。感度，特異度は下記の計算式より算出した。

$$\text{感度} = \frac{\text{TB値およびTcB値が基準値以上の症例数}}{\text{TB値が光線療法適応基準値以上の症例数}}$$

$$\text{特異度} = \frac{\text{TB値およびTcB値が基準値以下の症例数}}{\text{TB値が光線療法適応基準値以下の症例数}}$$

各カットオフ値における真陽性率（＝感度）を縦軸に，偽陽性率（＝1－特異度）を横軸にプロットすることにより得られるROC曲線を生後時間別に作成し，これよりTcB値の至適基準値，すなわち採血のためのTcB基準値を求めた。

最後に，この生後時間別TcB採血基準値と我々が従来行っていた生後時間に関係なくTcB値22以上を採血基準とした場合とで比較検討した。

[結果]

1. TcB値と血清TB値の相関，回帰直線

TcB値と血清TB値について解析を行ったところ，いずれの生後時間帯でも統計学的に有意な正の相関関係が認められた（ $P < 0.0001$ ）。相関係数は生後24時間未満で0.619，生後24時間以上48時間未満で0.594，生後48時間以上72時間未満で0.578であった。生後72時間以上120時間未満，生後120時間以上では相関係数はそれぞれ0.794，0.877と強い相関が認められ，またこれら2群での回帰式には有意な差を認めなかった。

2. 生後時間別の採血のためのTcB基準値の作成

今回の対象症例中に生後24時間未満において中村の光線療法開始基準を満たす症例がなかったため，生後24時間以降を対象として解析した。ROC曲線より求めた採血のための至適TcBカットオフ値は，生後24時間以上48時間未満はTcB値17，生後48時間以上72時間未満は19，生後72時間以上120時間未満は21となった。生後120時間以上では光線療法開始基準値を満たす症例が3例のみで，ROC曲線より至適カットオフ値を求めるのは困難であったため，生後72時間以上120時間未満のカットオフ値21により以下の検討を行った。

3. TcB新基準値の評価

生後時間に関係なくTcB値22以上を採血基準とした従来基準と今回の基準のスクリーニングテストとしての精度を生後時間別に比較検討した。今回基準による陽性率，すなわち採血を要する児の割合は生後24時間以上48時間未満で8.5%，生後48時間以上72時間未満で12.0%，生後72時間以上120時間未満で11.4%，生後120時間以上で7.9%と，従来基準での陽性率（0.0%，1.0%，7.2%，4.1%）より増加した。しかし感度は従来基準では生後24時間以上48時間未満で0%，48時間以上72時間未満では18.2%と極めて低いが，今回基準では70.0%，81.8%となっており，見逃しが少なく，ほぼ満足すべき感度が得られた。

[考案]

今日成熟新生児においては，重症溶血性疾患などの特殊例を除いて，核黄疸の症例を経験すること

は少なくなった。しかし、新生児のプライマリーケアにおいて、血中ビリルビン値をモニタリングし、光線療法、あるいは交換輸血の時期を逸しないようにしなければならないことは現在でも重要である。

ミノルタ黄疸計で測定したTcB値と血清TB値の相関係数は生後72時間未満では低いが、生後72時間をすぎると高くなった。生後早期は皮膚に分布するビリルビンと血中のビリルビンとは十分な平衡状態には至っておらず、経皮ビリルビンの測定値がばらつき、両者の相関がそれ以降の時期に比べ低値を示したといえる。

我々は、TcB値で高ビリルビン血症症例をスクリーニングする場合のROC曲線を作成することにより、採血のためのTcB基準値を生後時間毎に設定した。このように生後時間別にTcB基準値を設定し、これによるスクリーニングの評価を行った報告は他にない。生後時間にかかわらずTcB値22以上で採血とした従来基準と比較して今回基準では採血を要する児の割合は増加し、特異度は低下するが、感度は著しく上昇し、高ビリルビン血症症例の見逃しが低下することになる。高ビリルビン血症を的確に判定し、光線療法を施行することは、交換輸血例を減らし、児への負担を軽減できることになり、今回基準の方が適切ではないかと考えられた。

今回はUB値についての検討は行わなかったが、ビリルビンの脳毒性の指標として、聴性脳幹反応(Auditory brainstem response; ABR)を用いた場合、血清TB値よりUB値の方がよりABR異常に反映されるとの成績を得ている。今後は新生児高ビリルビン血症のスクリーニングにおける採血基準値をUB値も視野に入れ検討したい。

論文審査の結果の要旨

光線療法、交換輸血療法の導入により、新生児の核黄疸は未熟児や血液型不適合による重症溶血性疾患などの特殊例を除くと今日では極めて稀となった。しかし、新生児のプライマリーケアにおける黄疸管理の重要性については今日でも変わらない。従来の血中ビリルビン値でのモニタリングは、採血による患児に及ぼす負担が大きく、近年開発されたミノルタ黄疸計での経皮的ビリルビン濃度(TcB値)が新生児高ビリルビン血症のスクリーニング法として一般に活用されはじめている。

本申請者は、新生児の血清TB値の正常範囲が生後時間の経過と共に変化し、血清TB値による光線療法開始基準値も生後時間により異なることから、ミノルタ黄疸計を新生児黄疸のスクリーニング機器として用いるには、生後時間別にTcB値による採血基準値を作成するのが適当と考え、日齢別に採血基準値を求め、スクリーニング方法の評価を試みた。

研究対象及び研究方法：1994年6月より1995年2月までに姫路聖マリア病院で出生した新生児344例のうち、在胎週数37週以上、出生体重2,500g以上の成熟児303例(男児152例、女児151例)を対象とし、溶血性疾患、感染症を有する症例は対象より除外し、全症例で日齢0から日齢6まで1日1回ミノルタ黄疸計(I型)でTcB値を前額部で測定した。採血は原則として午前8時に行い、生後24時間未満ではTcB10以上の症例、生後72時間未満ではTcB16以上の症例に行った。生後72時間以降では日齢4に血液型、日齢6に先天性代謝異常スクリーニング検査のために採血した検体の一部でビリルビン測定を全例に施行した。臨床的に必要と判断した場合は上記以外でも採血を行った。

生後時間別にTcB値と血清TB値の解析をPearsonの相関係数、単回帰分析による回帰式を求め、個々のTcB値より予測される血清TB値の信頼区間を計算式により求めた。異なる生後時間帯の回帰式の比較はダミーコーディング法による回帰モデルにステップワイズ回帰分析を行うことにより検討した。高ビリルビン血症の診断基準は中村の血清TB値による光線療法開始基準値を超える血清TB値

を示す症例と定義し、各TcB値をカットオフ値にした場合の感度、特異度を求めている。さらに、Receiver operating characteristic curve (ROC曲線) を生後時間別に作成し、これよりTcB値の至適基準値、すなわち採血のためのTcB基準値を求めている。

研究結果：ROC曲線より求めた採血のための至適TcBカットオフ値は、生後24時間以上48時間未満はTcB値17、生後48時間以上72時間未満は19、生後72時間以上120時間未満は21とである。従来、神戸大学小児科では成熟新生児のビリルビン採血の基準値を生後時間にかかわらずTcB値22以上としてきた。この従来基準と今回の新基準について、スクリーニングテストとしての精度を生後時間別に比較検討したところ、特異度は若干劣るが、その感度は従来基準では生後24時間以上48時間未満で0%、48時間以上72時間未満では18.2%と極めて低いが、今回基準では70.0%、81.8%となっており、見逃しが少なくほぼ満足すべき感度が得られている。

本研究は、成熟新生児の黄疸管理のあり方について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった経皮的ビリルビン測定法の臨床応用の妥当性について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。