

課題番号 : 24指1  
研究課題名 : 経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線の開発と地域社会での実施方法のシステムの構築について  
主任研究者名 : 赤平百絵  
分担研究者名 : 赤平百絵、森臨太郎、米本直裕  
キーワード : 新生児黄疸、経皮ビリルビン濃度、経時的標準曲線、モンゴル、神経学的障害  
研究成果 :

○分担研究1 : モンゴル新生児における経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線の開発 (分担研究者 : 赤平 百絵)

本研究は、モンゴルの満期産や満期に近い新生児における経皮ビリルビン濃度の出生後 144 時間までの経時的標準曲線を作成することを目的とする。方法は、2012 年 10 月 15 日より 2013 年 10 月 4 日までの間に、モンゴル国立母子医療研究センターで出生した新生児で在胎 35 週以上、体重 2000g 以上の者を経皮黄疸計(JM-103, コニカミノルタ、大阪、日本)で測定した。

<中間結果>2012 年 10 月 15 日より 2013 年 10 月 4 日まで 1846 名がエントリーした。除外者 550 名を除く 1296 名に合計 5084 回測定した (一人平均測定数 3.9 回)。

新生児・母・同胞の特徴を分担スライドの表に示す。男女差はなかった。98.8%が満期産、92.7%が出生時体重 3 kg 以上であった。73.1%は経膈分娩で、70.2%の病院滞在日数は 1-2 日間であった。57.6%の母の年齢は 25 から 34 歳であった。76.4%の母の妊娠回数は 1-3 回、76.6%の出産回数は 1-2 回であった。28.2%の母の血液型は O 型であった。同胞のいる 851 人中 162 人 (19.0%) が、同胞の黄疸歴があった。栄養方法の母乳単独は退院前で 97.5%、退院後で 90.2%であった。

分担スライドの図に経皮ビリルビン濃度の経時変化を示す。経皮ビリルビン濃度は 1-48 時間まで直線的に上昇し、48-72 時間まではやや上昇率は減少し、その後さらに上昇率は鈍化する。

<結論>モンゴル人新生児における経皮ビリルビン濃度の経時変化を示した。他の人種の報告と比較して、経皮ビリルビン濃度は高いことが示唆された。

○分担研究2 : モンゴルにおける障害児の発症と疫学についての研究

分担研究者 : 森 臨太郎

1) モンゴル国内の障害を持つ子どもに関するデータ分析

Mongolian National Child Health Survey と呼ばれる、2012 年に施行された全国の子どもに関する健康状態を調査したデータを、モンゴル側カウンターパートと共同研究するという形で入手し、データのクリーニングを、2014 年 2 月から 3 月にかけて、モンゴル健康科学大学の研究者を招へいして、成育医療研究センターにおいて行った。このデータセットを基に、あらかじめ、本研究課題に則したリサーチクエスチョンと分析計画書を作成した。

2) ボルガン出生コホート研究によるモンゴルにおける発達調査

文科省の科学研究費で行っている標記研究と連携し、出生コホートデータを用いて、縦断的に発達予後を検討し、黄疸を含めたリスクについて分析するため、2014 年度はモンゴル語の発達検査の妥当性評価を検討し、確立した。この確立した検査に基づき、三歳時のデータ収集を行い、データクリーニングを行った。

○分担研究3 : モンゴル新生児における経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線と黄疸検査実施法のシステム開発における方法論的課題に関する研究 (分担研究者 : 米本 直裕)

本研究では経時的標準曲線と黄疸検査実施法のシステム開発における信頼性、妥当性、方法論的課題について検討した。研究施設の訪問を行い、データ収集中でのオンサイトモニタリングを行った。課題としては、1) 不規則な人材交代による体制の不安定さ、2) 現場スタッフとのコミュニケーション、3) データ収集方法、データ定義、入力規則の不徹底が、改善策としては、1) オンサイトモニタリング (第 3 者による入力データと原資料の確認、入力エラーの確認)、2) 担当者へのフィードバック、3) 定期的な連絡体制の確立があげられた。2014 年度は収集したデータの解析方法での課題について検討する予定である

Subject No. : 24-1

Title : Transcutaneous bilirubin nomogram in Mongolian neonate

Researchers : Moe Akahira-Azuma, Rintaro Mori, Naohiro Yonemoto

Key word : neonatal hyperbilirubinemia, transcutaneous bilirubin, nomogram, Mongolia

Abstract :

**BACKGROUND:** Severe hyperbilirubinemia (kernicterus) in newborns is preventable through appropriate follow-up, diagnosis, and treatment, such as phototherapy and exchange transfusions.

The TcB jaundice meter is a non-invasive medical device that is easy to use at the bedside, delivers prompt measurements, and is minimally influenced by skin pigmentation. The guidelines of American Academy of Pediatrics (AAP) and United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence indicate that transcutaneous bilirubin (TcB) measurements are accurate in the diagnosis of neonatal jaundice, and can reduce the need for blood sampling. The AAP recommends that all neonates undergo total serum bilirubin (TSB) or TcB measurements to assess their risk of hyperbilirubinemia. A TcB hour-specific nomogram has been constructed in many countries. TcB levels plateau and then decrease after 96 h of life in healthy neonates, with some differences across populations. Thus, it is necessary to create a Mongolian ethnicity-specific TcB nomogram.

**OBJECTIVE:** The objective of this study was to provide data on TcB levels for first 144 postnatal hours and develop an hour-specific TcB nomogram for healthy term and late preterm Mongolian neonates.

**METHODS:** From October 15, 2012 to October, 2013, we obtained 5084 TcB measurements from 1296 healthy neonates (gestational age  $\geq$  35 weeks, birth weight  $\geq$  2 kg, at Bayangol district, Ulaanbaatar) from 1 to 144 hours after birth. Exclusion criteria were birth asphyxia, respiratory distress, NICU admission, congenital infection (TORCH), phototherapy within 24 hrs, and Rh negative mother. All measurements were performed in the well-infant nursery (day1-3) and outpatient clinic (day3-7) with a Konica-Minolta transcutaneous jaundice meter (model JM-103) at National Center for Maternal and Child Health in Mongolia. In addition, we collected the perinatal information from medical chart (sex, gestational age, birth weight, a mode of delivery, duration of hospital stay, maternal age, parity, gravity, maternal blood type, family history of siblings, feeding before and after discharge).

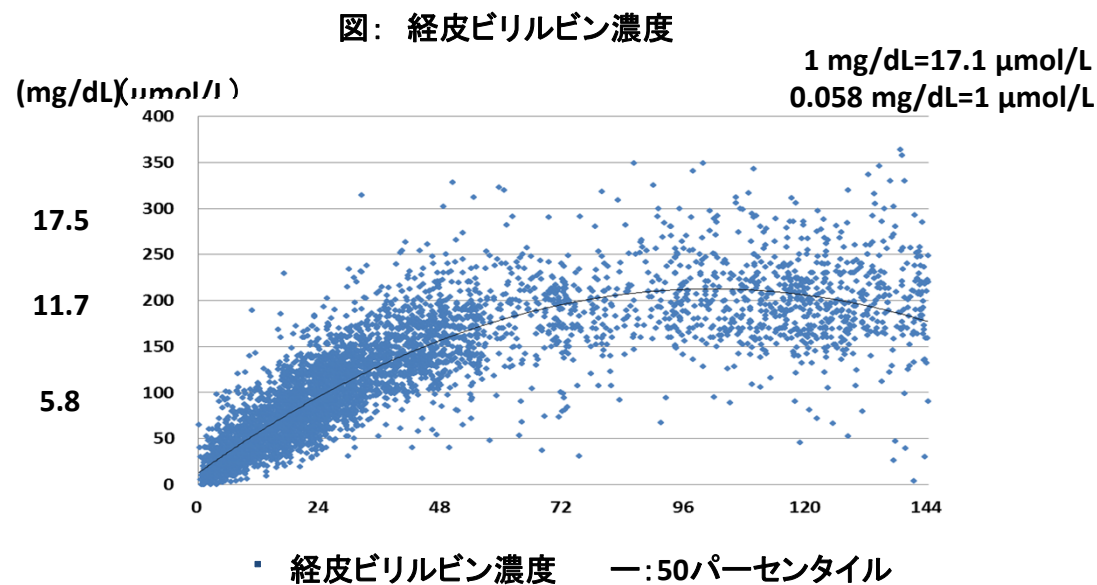
**RESULTS:** Female and male infants were almost equal. 98.8% were term infants, and 92.7% were more than 3 kg of birth weight. 73.1% were born via vaginal delivery. 70.2% of infants stayed at hospital between 1 and 2 days. 57.6% of mother's age was between 25 and 34 years. 76.4% of mothers had 1-3 pregnancies and 76.6% gave births 1-2 neonates. 28.2% of maternal blood type was type O. 162 of 851 (19.0%) had a family history of jaundice in their siblings. 97.5% and 90.2% of neonates received breastfeeding before and after discharge, respectively (Table 1). There was a distinct pattern to the velocity of the increase in TcB levels over different time periods. TcB levels increased in a linear manner most rapidly in the first 1 to 48 hours and then less rapidly from 48 to 72 hours, followed by a much slower increase until peak levels occurred (Figure 1).

**CONCLUSIONS:** We provide interim data on neonatal bilirubinemia, based on TcB levels determined in a Mongolian population.

## 24指1:モンゴル新生児における経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線の開発と 黄疸検査実施法のシステム構築の研究

○分担1:モンゴル新生児における経時的経皮ビリルビン濃度標準曲線(ノモグラム)作成 (赤平百絵)

- ・目的:モンゴル人新生児の経時的経皮ビリルビン濃度の標準曲線を作成する。
- ・対象:2012年10月15日より2013年10月4日まで、国立モンゴル母子医療センター(以下母子センター)で出生した在胎35週以上、体重2000g以上の児について測定した。
- ・結果:経皮ビリルビン濃度を図に示す。



1296名に対し、合計5084回(平均測定数3.9回)測定した。

## ○分担2-1:モンゴル国内の障害を持つ子どもに関するデータ分析（森臨太郎）

Mongolian National Child Health Surveyと呼ばれる、2012年に施行された全国の子どもに関する健康状態を調査したデータを、モンゴル側カウンターパートと共同研究するという形で入手し、データのクリーニングを、2014年2月から3月にかけて、モンゴル健康科学大学の研究者を招へいして、成育医療研究センターにおいて行った。このデータセットを基に、あらかじめ、本研究課題に則したリサーチクエスションと分析計画書を作成した。

2014年度はこの分析計画書に基づいて分析を行う。

## ○分担2-2:ボルガン出生コホート研究によるモンゴルにおける発達調査（森臨太郎）

文科省の科学研究費で行っている標記研究と連携し、出生コホートデータを用いて、縦断的に発達予後を検討し、黄疸を含めたリスクについて分析するため、2014年度はモンゴル語の発達検査の妥当性評価を検討し、確立した。この確立した検査に基づき、三歳時のデータ収集を行い、データクリーニングを行った。

2014年度はこのデータに関して本研究に則したリサーチクエスションと分析計画書を仕上げ、分析する予定。

## ○分担3:モンゴル新生児における経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線と黄疸検査実施法のシステム開発における方法論的課題に関する研究（米本 直裕）

本研究では経時的標準曲線と黄疸検査実施法のシステム開発における信頼性、妥当性、方法論的課題について検討した。研究施設の訪問を行い、データ収集中でのオンサイトモニタリングを行った。

オンサイトモニタリングでは、データの質確認・保証(QC/QA)を行い、データの信頼性、妥当性の課題、改善策を明らかにした。データ収集担当者にフィードバックを行い、品質の改善を行った。今年度は、途上国での臨床研究データマネジメントの課題と改善策を明らかにした

(課題) 不定期な人材交代による体制の不安定さ、現場スタッフとのコミュニケーション、データ収集方法、データ定義、入力規則の不徹底

(改善策) オンサイトモニタリング(第3者による入力データと原資料の確認、入力エラーの確認)、担当者へのフィードバック、定期的な連絡体制の確立

2014年度は収集したデータの解析方法での課題について検討する予定である

# モンゴル新生児における経時的経皮ビリルビン濃度標準曲線(ノモグラム)作成

○目的:モンゴル人新生児の経時的経皮ビリルビン濃度の標準曲線を作成する。

○対象:2012年10月15日より2013年10月4日まで、国立モンゴル母子医療センター(以下母子センター)で出生した在胎35週以上、体重2000g以上の児について測定した。

○結果:新生児・母の周産期情報を表に、経皮ビリルビン濃度を図に示した。

表: 新生児・母の周産期情報

	n=1296	(%)
1.性別		
女	662	(51.1)
男	634	(48.9)
2.在胎週数		
35-36週	16	(1.2)
37-40週	1229	(94.9)
41-42週	51	(3.9)
3.出生体重		
2000-2999g	92	(7.1)
3000-3999g	976	(75.3)
4000-4999g	227	(17.5)
>5000g	1	(0.1)
4.分娩様式		
経膣	947	(73.1)
帝王切開	349	(26.9)
5.出生から退院までの期間		
1-2日	909	(70.2)
3-4日	353	(27.2)
4-7日	34	(2.6)

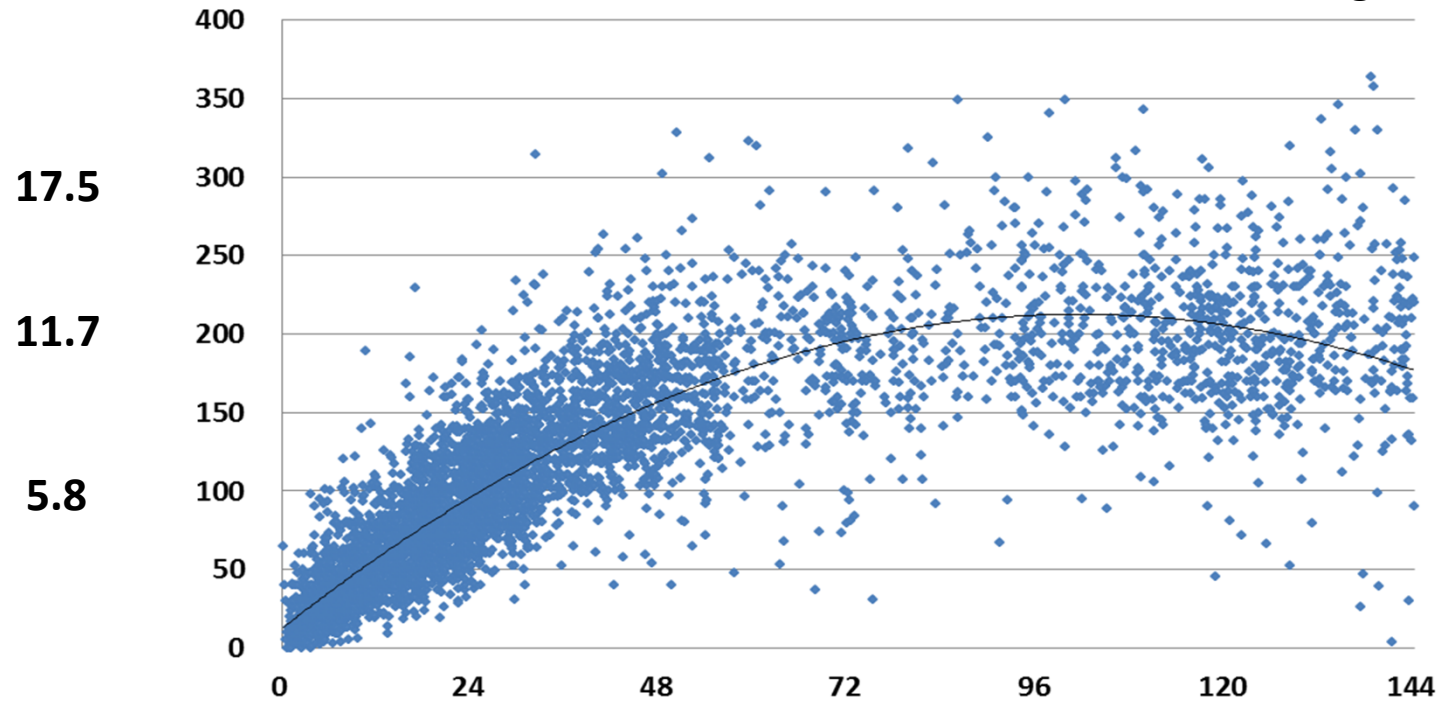
	n=1296	(%)
6.母の年齢		
15-24歳	291	(22.5)
25-34歳	747	(57.6)
35-45歳	258	(19.9)
7.母の妊娠回数		
1回	321	(24.8)
2回	410	(31.7)
3回	258	(19.9)
4回	169	(13.0)
5-9回	138	(10.6)
8.母の分娩回数		
1回	451	(34.8)
2回	542	(41.8)
3回	228	(17.6)
4回	60	(4.6)
5-6回	15	(1.2)
9.母の血液型		
O型	366	(28.2)
A型	344	(26.5)
B型	458	(35.4)
AB型	116	(9.0)
不詳	12	(0.9)

	n=1296	(%)
10.同胞の新生児黄疸の既往		
第一子	445	
あり(光線療法)	160	(18.8)
あり(交換輸血)	2	(0.2)
なし	689	(81.0)
11.栄養方法(退院前)		
母乳	1263	(97.5)
人工乳のみ	3	(0.2)
混合	30	(2.3)
12.栄養方法(外来時)		
外来未受診	159	
母乳	1026	(90.2)
人工乳のみ	1	(0.1)
混合	110	(9.7)

## 図： 経皮ビリルビン濃度

1 mg/dL=17.1  $\mu$ mol/L  
0.058 mg/dL=1  $\mu$ mol/L

(mg/dL)( $\mu$ mol/L)



■ 経皮ビリルビン濃度      —: 50パーセンタイル

1296名に対し、合計5084回(平均測定数3.9回)測定した。

## モンゴル国内の障害を持つ子どもに関するデータ分析

- Mongolian National Child Health Surveyと呼ばれる、2012年に施行された全国の子どもに関する健康状態を調査したデータを、モンゴル側カウンターパートと共同研究するという形で入手し、データのクリーニングを、2014年2月から3月にかけて、モンゴル健康科学大学の研究者を招へいして、成育医療研究センターにおいて行った。
- このデータセットを基に、あらかじめ、本研究課題に則したリサーチクエスチョンと分析計画書を作成した。
- 2014年度はこの分析計画書に基づいて分析を行う。

## ボルガン出生コホート研究によるモンゴルにおける発達調査

- 文科省の科学研究費で行っている標記研究と連携し、出生コホートデータを用いて、縦断的に発達予後を検討し、黄疸を含めたリスクについて分析するため、2014年度はモンゴル語の発達検査の妥当性評価を検討し、確立した。この確立した検査に基づき、三歳時のデータ収集を行い、データクリーニングを行った。
- 2014年度はこのデータに関して本研究に則したりサーチクエスチョンと分析計画書を仕上げ、分析する予定。



# モンゴル新生児における経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線と黄疸検査実施法のシステム開発における方法論的課題に関する研究(1)

- 本研究では経時的標準曲線と黄疸検査実施法のシステム開発における信頼性、妥当性、方法論的課題について検討した。
- 研究施設の訪問を行い、データ収集中でのオンサイトモニタリングを行った。
- オンサイトモニタリングでは、データの質確認・保証(QC/QA)を行い、データの信頼性、妥当性の課題、改善策を明らかにした。
- データ収集担当者にフィードバックを行い、品質の改善を行った。

# モンゴル新生児における経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線と黄疸検査実施法のシステム開発における方法論的課題に関する研究(2)

- 今年度は、途上国での臨床研究データマネジメントの課題と改善策を明らかにした
  - (課題)
    - 不定期的な人材交代による体制の不安定さ
    - 現場スタッフとのコミュニケーション
    - データ収集方法、データ定義、入力規則の不徹底
  - (改善策)
    - オンサイトモニタリング(第3者による入力データと原資料の確認、入力エラーの確認)
    - 担当者へのフィードバック
    - 定期的な連絡体制の確立
- 2014年度は収集したデータの解析方法での課題について検討する予定である

## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 24指1

研究課題名： モンゴル新生児における経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線の開発と黄疸検査実施法のシステム構築の研究

主任研究者名： 赤平百絵

### 論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
該当なし				

### 学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
モンゴル新生児における経時的経皮ビリルビン濃度標準曲線（ノモグラム）作成	赤平百絵	日本小児科学会	名古屋	2014年4月
Generation of hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram for Mongolian neonate; in a middle-income and resource-limited setting	Moe Akahira-Azuma	Pediatric Academic Society	Vancouver, Canada	2014年5月

### その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
該当なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。