

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

分担研究者名 : 森臨太郎

研究協力者名 : 米本直裕、細川真一、松下竹次、Khulan Sukhbat, Gerelmaa Nansal, Bayasgalantai Bavuusuren, Enkhtur Shonkhuuz, Dagvadorj Amarjargal, Ganbaatar Duurenbayar、竹原健二

キーワード : 新生児黄疸、経皮黄疸計、経時的経皮ビリルビン標準曲線（ノモグラム）モンゴル、精神発達

研究成果 :

#### < 1 > 研究目的

1. 途上国の国際医療の重点課題である脳性麻痺や障害児に着目し、原因のひとつである重症新生児黄疸（核黄疸）による発達障害の予防を試みる。
2. 途上国で可能な新生児黄疸の診断や治療を確立する。
3. 地域社会での診断手段として、新生児訪問時の黄疸の検査のシステム構築を行ない、さらに教育による人材育成を行う。

#### < 2 > 必要性

1. 重症新生児黄疸による神経学的後遺症（核黄疸）は未治療の場合、30%に至ると推定されている。しかし、途上国において新生児死亡率は減少しており、黄疸への診断・治療への注目は低く、いまだ積極的な介入は行われていないのが現状である。
2. 途上国での新生児黄疸には G6PD、サラセミア、人種特異的な重症黄疸など途上国特有なものがある。しかし、標準的な診断方法であるビリルビン濃度の経時的標準曲線による診断はなされておらず、治療に関しても一定の基準を定めていないことが多い。同様のことがモンゴルでも言え、Validate された標準的な診断方法がない。そのため、途上国でも簡易に施行できる非侵襲的な経皮ビリルビン濃度計による診断を確立することが重要である。
3. モンゴルでは分娩は病院でなされ、家庭分娩はほとんどない。しかし、生後 1-2 日で退院するため、黄疸の増悪時期である生後 4-6 日は家庭で過ごすことより、医療職の診察を受ける機会がない。また地域社会では家庭医による新生児訪問診察は行われているが、家庭医は新卒で十分な教育を受けていないことより、能力のばらつきも大きく、効果的に地域社会で行う診断法もシステムとして確立していない。

#### < 3 > 期待される成果

1. 新生児黄疸の診断・治療介入により疾病率や死亡率の低下が期待され、ひいては脳性麻痺、障害児発生が低下する。
2. モンゴル人種に validate された標準的な診断および治療方法が確立できる。
3. 地域社会における新生児黄疸の検査法をシステムとして確立することにより、EBM にのっとった医療や地域社会における医療者の人材育成に効果がある。

#### < 4 > 研究計画と達成目標

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作成（黄疸の検査法の確立）
2. 地域社会における新生児訪問での黄疸検査の施行システムの構築（黄疸検査の実施方法の確立）
3. 地域社会における新生児黄疸の診断及び治療指針の作成（黄疸の診断と治療法の確立）
4. 地域社会での保健従事者への新生児黄疸の検査・実施・診断方法の教育による人材育成（途上国人材育成）

研究成果1 : European Journal of Pediatrics に論文投稿し受理・掲載された。

Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Mori R, Hosokawa S, Matsushita T, Sukhbat K, Nansal G, Bavuusuren B, Shonkhuuz E.

An hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram for Mongolian neonates.

Eur J Pediatr. 2015 Apr 14. DOI 10.1007/s00431-015-2536-2)

**背景：**新生児の重症黄疸は、適切な診断や光線療法や交換輸血などの治療により予防できる疾患である。しかしモンゴルでは、核黄疸が原因と思われる神経学的発達遅延がある児が存在する。経皮ビリルビン濃度計は、非侵襲的、ベッドサイドで簡便に速く測定可能、色素の影響がないなどの利点があり、米小児科学会は、新生児黄疸のスクリーニングの方法として推奨している。我々はすでに、モンゴル人新生児において、経皮ビリルビン濃度が血清ビリルビン濃度を基準とした場合の妥当性について評価し、良好な相関関係を示した(BMC Pediatrics 2013)。しかし、経皮ビリルビン濃度の経時的推移には人種特異性があり(Arch Pediatr Adolesc Med 2009)、モンゴル人新生児の経時的標準曲線はない。ミドルインカムのモンゴルにおいて、経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線を作成した。

**対象と方法：**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以上の新生児で、母子センター近郊のバヤンゴル地区に居住する者を対象にした。経皮ビリルビン濃度測定には、経皮黄疸計(JM-103, コニカミノルタ、大阪)を使用した。測定方法は、前額部3回、前胸部3回測定し、それぞれの中央値の高いほうを経皮ビリルビン濃度とした。除外者は、新生児仮死、呼吸困難、NICU入院、先天感染、測定しなかった者、母がRh陰性、24時間以内の黄疸、治療（詳細不明）、新生児中毒疹、脊髄その他の先天奇形、診療録の不一致の者である(図1)。母児の周産期情報を新生児の診療録から抽出した。項目は、性別、在胎週数、出生体重、分娩様式、出生から退院までの期間、母の年齢、妊娠回数、分娩回数、母の血液型、同胞の黄疸の既往、栄養方法を収集した。

**結果：**母児の周産期情報では、完全母乳率が90%以上と高かった。同胞の光線療法と交換輸血の治療が合わせて19.0%であった(表1)。経時的経皮ビリルビン標準曲線を示す(図1)。

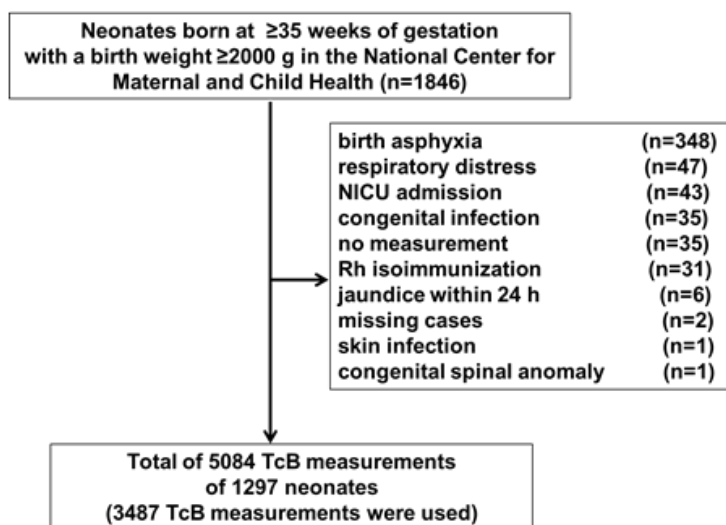


図1. 対象新生児抽出のフロー

表 1. 母児の周産期情報

Characteristic		n(%)	(%)
1. Sex	Male	487	(51.2)
	Female	463	(48.8)
2. Gestational Age	37-42 weeks	16	(1.7)
	34-36 weeks	122	(12.8)
	30-33 weeks	81	(8.5)
3. Birth Weight	3000-3999g	82	(8.6)
	2500-2999g	272	(28.6)
	1500-2499g	223	(23.4)
	<1500g	1	(0.1)
4. Mode of Delivery	Vaginal	462	(48.7)
	Cesarean Section	222	(23.3)
5. Duration of hospitalization	>14 days	467	(49.2)
	7-14 days	223	(23.4)
	0-7 days	11	(1.2)
6. Maternal Age	20-24 years old	222	(23.3)
	25-29 years old	712	(74.7)
	30-34 years old	22	(2.3)
7. Parity	1	222	(23.3)
	2	411	(43.1)
	3	223	(23.4)
	4	22	(2.3)
	5 or 6	22	(2.3)
8. Ethnicity	1	421	(44.2)
	2	411	(43.1)
	3	223	(23.4)
	4	22	(2.3)
	5 or 6	22	(2.3)
9. Maternal Blood type	O	222	(23.3)
	A	217	(22.8)
	B	42	(4.4)
	AB	11	(1.2)
	Unknown	11	(1.2)
	The description	1	(0.1)
10. Maternal history of smoking	First baby	412	(43.1)
	The second baby	223	(23.4)
	Smoking The previous	1	(0.1)
	The previous	42	(4.4)
11. Smoking Status (Smoking)	Smoking	122	(12.8)
	Non-smoker	2	(0.2)
	Not recorded	22	(2.3)
12. Smoking (The previous baby)	The previous baby	222	(23.3)
	Smoking The previous baby	122	(12.8)
	Smoking	223	(23.4)
	Non-smoker	1	(0.1)

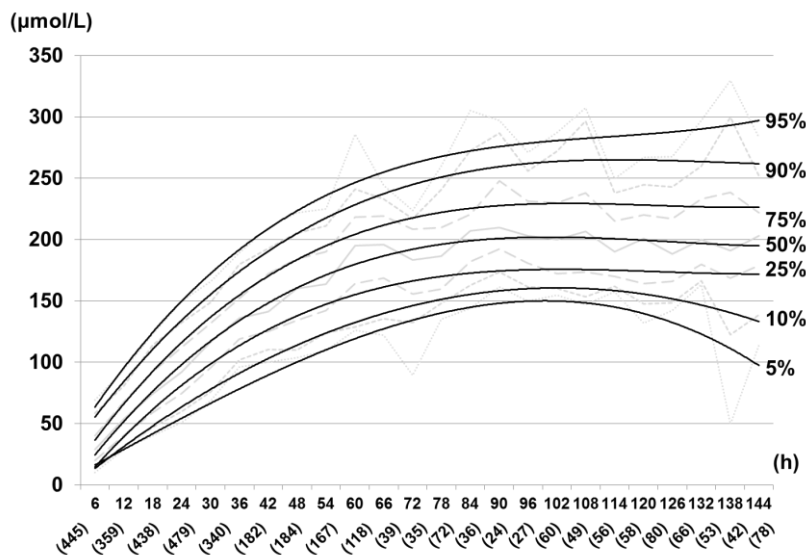


図 2. モンゴル人新生児における経時的経皮ビリルビン標準曲線

**考察:** モンゴル人の経皮ビリルビン濃度は白人の多い集団や同じアジア人である中国人で母乳率の低い集団の研究と比較したところ、高い傾向にあった。その原因として、黄色人種や高い母乳率が影響している可能性がある。

研究成果 2 : 論文投稿のため、解析、執筆準備中である。中間報告を記載する。

### モンゴルにおける新生児黄疸と発達遅滞に及ぼす影響についての研究

Dagvadorj A1, Ganbaatar D, Takehara K, Bavuusuren B, Mori R, Akahira-Azuma M.

**背景:** 先進国における先行研究では、核黄疸は脳性麻痺や知的障害、難聴など、子どもの発育・発達に様々な悪影響を及ぼすことが知られている。しかし、モンゴルなどの途上国において、こうした核黄疸に関する縦断的な解析をおこなった先行研究はほとんど見当たらない。さらに、出産時の黄疸の状況が測定・記録された子どもの産後 1 年以上の予後、発達状況について調査した研究は、途上国では現在までにはおこなわれていない。そのため、モンゴル国では、出産時の黄疸の測定や評価、それをもとにした早期治療の仕組みはほとんど広まっていない。そこで、経皮ビリルビンの測定・評価を早期に採り入れていくために、科学的に関連性を検討することは急務と考えられる。

研究代表者である赤平らは、2010 年から 11 年にかけて、53 人のモンゴル人の新生児を対象に、経皮ビリルビン値と血中ビリルビン値の関連性を検討し、経皮ビリルビン値の妥当性を明らかにした (BMC Pediatrics 2013 Sep 27;13:151. doi: 10.1186/1471-2431-13-151.1)。その後、1296 人のモンゴル人の新生児を対象に、経皮ビリルビン濃度の経時的変化の測定と標準曲線 (ノモグラム) の作成を試みた (European Journal of Pediatrics 2015 14 April, DOI 10.1007/s00431-015-2536-2)。本研究では、その標準曲線の長期的な妥当性の検討をおこない、標準曲線や経皮ビリルビンの測定の有用性を示したい。

上記の妥当性を検討するにあたり、発達検査の実施が必要となるが、昨年度、研究協力者らがモンゴルの文化的背景なども考慮した発達検査ツール MORBAS (Mongolian Rapid Baby Scale) を開発し、BSID-3 (Bayley Scales of Infant Development 3rd edition) をゴールドスタンダードとした研究をおこなった。その感度や特異度などの計算により、MORBAS のスクリーニングツールとしての有用性はすでに認められているが、test-retest による再現性は検討されておらず、その実施が求められている (Acta Paediatr. 2015 Mar;104(3):e94-9. doi: 10.1111/apa.12884)。

本研究は、モンゴルにおける産後の経皮ビリルビンの値と産後 1~2 年時の発育・発達の間接について検討すること、発達障害の有無を簡便に測定できる発達検査ツール MORBAS の評価者内信頼性 (test-retest reliability) を検証することを目的とする。

**対象:** 先行研究である 2012 年から 2013 年にモンゴル国立母子医療センターで経皮ビリルビン濃度を測定した 1296 人の新生児のうち 150 人をランダムに抽出した。

**研究方法:** 対象になる小児には身体計測、発達検査 (MORBAS) を実施した。また構造化面接 (回答者は保護者とする) を行った。

**結果:** 対象者のうち 17 名 (11%) において発達遅滞のリスクがあった。性差は男児 56%、女児 44%であった。発達遅滞のリスクがあった者のうち、11.76%は早産児、58.8%は高ビリルビン血症であった (経皮ビリルビン濃度 10 mg/dl 以下) であった。29.4%の母親は高学歴で、70.6%は中から低学歴であった。5.9%の母親は妊娠中にアルコールと喫煙をしていた。17.6%の母親が SRQ-20 で抑うつを認めた。中等度の高ビリルビン血症 (10mg/dl 以下) は多重分析によって発達に関連はなかった。しかし、母の教育レベルや抑うつは発達遅滞に関連があると思われた。

**結論:** 母親の社会的、精神的状況が低い場合には小児の発達に負の影響を与える。これは母子保健の政策立案者にとって有用な情報であり、これらの母親への介入が急務と思われた。

Subject No. : 24A1  
Title : An hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram for Mongolian neonates.  
Researchers : Moe Akahira-Azuma, Naohiro Yonemoto, Rintaro Mori  
Key word : neonatal hyperbilirubinemia, transcutaneous bilirubin, nomogram, Mongolia  
Abstract :

## 1. An hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram for Mongolian neonates.

Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Mori R, Hosokawa S, Matsushita T, Sukhbat K, Nansal G, Bavuusuren B, Shonkhuuz E.

**ABSTRACT:** Transcutaneous bilirubin (TcB) nomograms have been developed for different populations. However, the TcB level, rate of rise and peak varies among countries and ethnicities. The aim of this study was to establish an hour-specific TcB nomogram for healthy term and late preterm Mongolian neonates during the first 144 h after birth. A total of 5084 TcB measurements from 1297 healthy neonates (gestational age  $\geq 35$  weeks, birth weight  $\geq 2000$  g) were obtained from October 2012 to October 2013. All measurements were performed using the Jaundice Meter, the JM-103 at 6 to 144 postnatal hours. Mongolian infants had the following characteristics: 27.1 % were delivered by cesarean section, 17.8 % had a birth weight  $>4000$  g, and  $>90$  % were being breastfed. TcB percentiles for each designated time point were calculated for the development of an hour-specific nomogram. TcB levels increased most rapidly in the first 24 h and less rapidly from 24 to 78 h, reaching a plateau after 78 h for the 50th percentile. TcB levels of Mongolian neonates for each time point were higher than those of previous studies.

**CONCLUSION:** The higher values of the TcB nomogram for Mongolian neonates may be due to their Asian ethnicity and exclusive breastfeeding.

**KEYWORDS:** Neonatal hyperbilirubinemia, Transcutaneous bilirubin, Hour-specific nomogram, Mongolian

(European Journal of Pediatrics 2015 14 April, DOI 10.1007/s00431-015-2536-2)

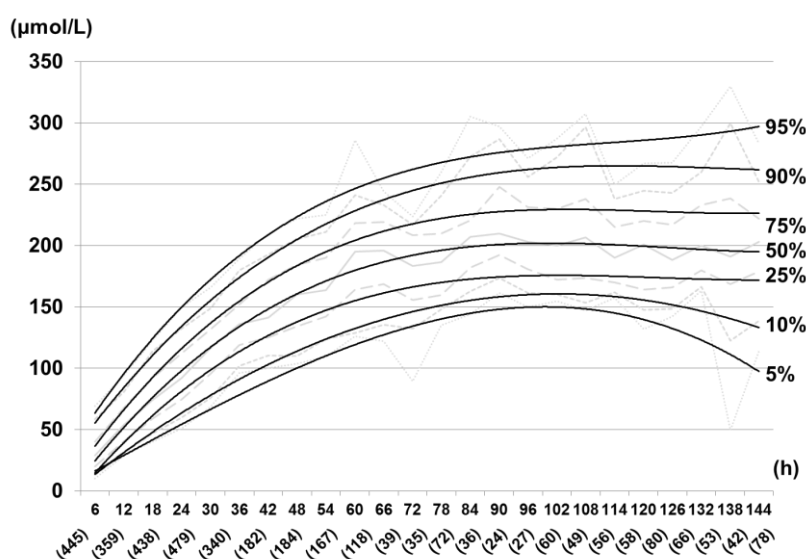


Fig. 2 An hour-specific TcB nomogram for Mongolian neonates with smoothed curves for the 5th, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, and 95th percentiles.

Numbers in parentheses indicate the number of TcB measurements at each time point

## 2. Validation of a transcutaneous bilirubin meter in Mongolian neonates: comparison with total serum bilirubin.

Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Ganzorig B, Mori R, Hosokawa S, Matsushita T, Bavuusuren B, Shonkhuuz E.

**BACKGROUND:** Neonatal hyperbilirubinemia, especially kernicterus, can be prevented by screening for neonatal jaundice. The transcutaneous bilirubin (TcB) meter is a non-invasive medical device for screening neonates. The study aimed to investigate the validity of a TcB meter in a resource-limited setting such as Mongolia.

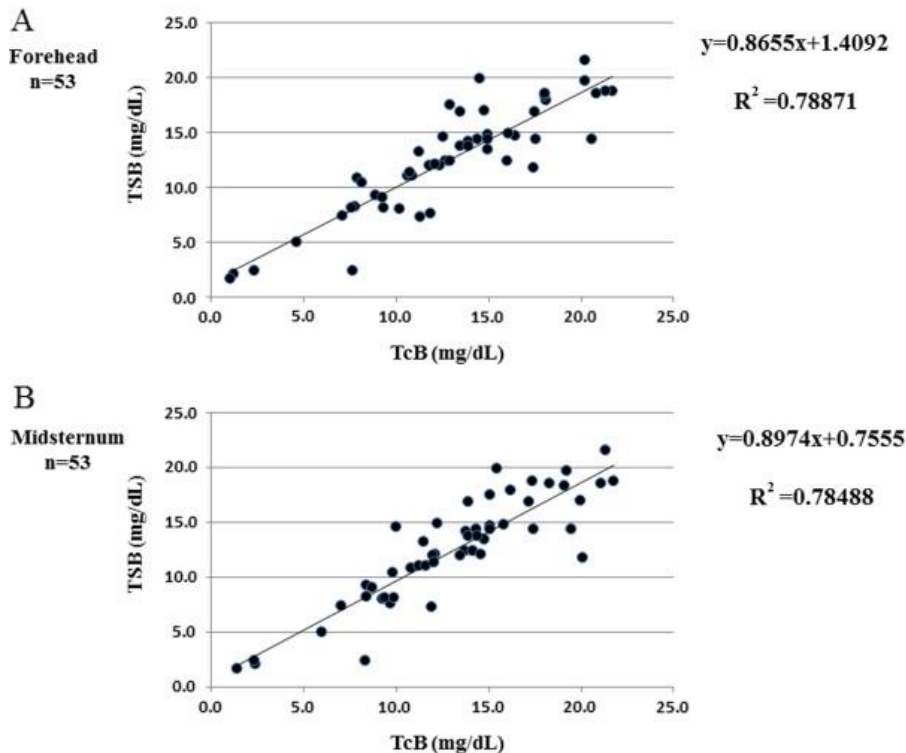
**METHODS:** Term and late preterm neonates from the National Center for Maternal and Child Health of Ulaanbaatar in Mongolia who met the inclusion criteria (gestational age  $\geq 35$  weeks, birth weight  $\geq 2000$  g, postnatal age  $\leq 1$  month) were enrolled in the study. We used a TcB meter, JM-103 to screen for neonatal jaundice. TcB measurements at the infant's forehead and midsternum were performed within 3 h of obtaining samples for total serum bilirubin (TSB) measurement. We analyzed the correlation between TcB measurements and TSB measurements to validate the meter.

**RESULTS:** A total of 47 term and six late preterm neonates were included in the study. TcB measured by the meter at both the forehead and the midsternum showed a strong correlation with TSB measured in the laboratory. The correlation equations were  $TSB = 1.409 + 0.8655 \times TcB$  ( $R^2 = 0.78871$ ) at the forehead, and  $TSB = 0.7555 + 0.8974 \times TcB$  ( $R^2 = 0.78488$ ) at the midsternum. Bland-Altman plots and the Bradley-Blackwood test showed no significant differences between the two methods at all measured ranges of bilirubin. The mean areas under the curves of TcB at the forehead and midsternum at three TSB levels ( $>10$  mg/dL,  $>13$  mg/dL,  $>15$  mg/dL) of TcB were greater than 0.9, and all had high sensitivity and specificity.

**CONCLUSIONS:** This study established the validity of the JM-103 meter as a screening tool for neonatal jaundice in term and late preterm infants in Mongolia. Future studies are needed, including the establishment of a TcB hour-specific nomogram, for more effective clinical practice to prevent severe hyperbilirubinemia.

**KEYWORDS:** Bilirubin, Diagnosis, Hyperbilirubinemia, Kernicterus, Neonate  
(BMC Pediatrics 2013 Sep 27;13:151. doi: 10.1186/1471-2431-13-151.)

**Figure 1**



**Linear regression plots (solid lines) of JM-103 TcB versus TSB measurements at different measurement sites (A: forehead, B: midsternum) in the neonate**

### **3. Potential correlates of young child development in Mongolia**

Dagvadorj A, Ganbaatar D Takehara K, Bavuusuren B, Mori R, Akahira-Azuma M.

**BACKGROUND:** An increased risk of developmental disorders was observed for children exposed to severe neonatal jaundice. Neonatal jaundice occurs in 60% of the term infants and up to 80% of premature infants. Jaundice causes from increased blood serum bilirubin, and pathological blood serum bilirubin levels rise due to imbalance of metabolism, which can lead to profound changes in the central nervous system. The late diagnosis of neonatal jaundice may cause developmental delay, physical and mental backwardness including hearing problems, and visual impairments.

Previous studies on child development from developed countries, addressed associations of neonatal jaundice, gestational age, fetal presentation, birth weight, apgar score, parental age, economic indicators, maternal depression, and congenital malformation with child development. However, potential correlates influencing child development is not studied well in developing settings, especially in Mongolia.

**GOAL:** Evaluate development of 1-2 years old Mongolian children who were measured their transcutaneous bilirubin level after birth and study potential correlates of their development.

**OBJECTIVES:** To study potential correlates of child development and assess the association between transcutaneous bilirubin level after birth and child development in their 1-2 years old

**MATERIALS and METHODS:** A total of 150 children participated at this cohort study. The study subjects were randomly selected from the 1296 children who were involved at the study of infant bilirubin

nomogram development conducted at the National Center for Maternal and Child Health between 2012 and 2013.

The development of children was evaluated with Mongolian Rapid Baby Scale (MORBAS). The potential correlates of child development were assessed with the pre-tested questionnaire of 52 questions. Fisher's exact test and multivariate analysis were conducted using Stata version 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

**RESULTS:** Among the study participants, 17(11%) of them were at the risk of developmental delay. 56% were male, and 43% were female. From the children who have risk of developmental delay, 11.76% were preterm, and 58.82% had hyperbilirubinemia (transcutaneous bilirubin level of  $\leq 10$ mg/dl). 29.41% of mother were educated to higher level, 70.59% had middle and lower educational level, 5.88% of mother used alcohol and tobacco during their pregnancy, 17.65% of mother were evaluated to have depression by SRQ-20 test.

The moderate hyperbilirubinemia ( $\leq 10$ mg/dl) was not determined to be associated with the child development by multiple logistic regression analysis. However, we found out that lower educational level of mother (AOR-13.76; p-0.007) and maternal depression (AOR-11.74; p-0.025) are associated with the risk of developmental delay in young children.

**CONCLUSION:** Our study result is consistent with other similar studies showing that 11% of children among the study participants were evaluated as at risk of developmental delay. Particularly, our study found that the risk of child development delays are associated with lower educational level and depression among mothers. This result highlights poor social and psychological condition of mothers in Mongolia possibly lead to negative consequences of development in their children. Thus, this study provides valuable information on making appropriate policy measures and intervention that could be directed toward mothers who are less educated and emotionally unstable.

**KEYWORDS:** Child development, Neonatal jaundice, Hyperbilirubinemia, Transcutaneous bilirubin, Maternal depression, Maternal education, MORBAS (Mongolian Rapid Baby Scale), SRQ-20 (Self Reported Questionnaire)



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、 分担研究者名 : 森臨太郎

研究協力者名 : 米本直裕、細川真一、松下竹次、Khulan Sukhbat, Gerelmaa Nansal, Bayasgalantai Bavuusuren, Enkhtur Shonkhuuz, Dagvadorj Amarjargal, Ganbaatar Duurenbayar、竹原健二

キーワード : 新生児黄疸、経皮黄疸計、経時的経皮ビリルビン標準曲線（ノモグラム）、モンゴル、精神発達

#### <1>研究目的

1. 途上国の国際医療の重点課題である脳性麻痺や障害児に着目し、原因のひとつである重症新生児黄疸（核黄疸）による発達障害の予防を試みる。
2. 途上国で可能な新生児黄疸の診断や治療を確立する。
3. 地域社会での診断手段として、新生児訪問時の黄疸の検査のシステム構築を行ない、さらに教育による人材育成を行う。

#### <2>必要性

1. 重症新生児黄疸による神経学的後遺症（核黄疸）は未治療の場合、30%に至ると推定されている。しかし、途上国において新生児死亡率は減少しており、黄疸への診断・治療への注目は低く、いまだ積極的な介入は行われていないのが現状である。
2. 途上国での新生児黄疸にはG6PD、サラセミア、人種特異的な重症黄疸など途上国特有なものがある。しかし、標準的な診断方法であるビリルビン濃度の経時的標準曲線による診断はなされておらず、治療に関しても一定の基準を定めていないことが多い。同様のことがモンゴルでも言え、Validateされた標準的な診断方法がない。そのため、途上国でも簡易に施行できる非侵襲的な経皮ビリルビン濃度計による診断を確立することが重要である。
3. モンゴルでは分娩は病院でなされ、家庭分娩はほとんどない。しかし、生後1-2日で退院するため、黄疸の増悪時期である生後4-6日は家庭で過ごすことより、医療職の診察を受ける機会がない。また地域社会では家庭医による新生児訪問診察は行われているが、家庭医は新卒で十分な教育を受けていないことより、能力のばらつきも大きく、効果的に地域社会で行う診断法もシステムとして確立していない。

#### <3>期待される成果

1. 新生児黄疸の診断・治療介入により疾病率や死亡率の低下が期待され、ひいては脳性麻痺、障害児発生が低下する。
2. モンゴル人種にvalidateされた標準的な診断および治療方法が確立できる。
3. 地域社会における新生児黄疸の検査法をシステムとして確立することにより、EBMIののった医療や地域社会における医療者の人材育成に効果がある。

#### <4>研究計画と達成目標

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作成（黄疸の検査法の確立）
2. 地域社会における新生児訪問での黄疸検査の施行システムの構築（黄疸検査の実施方法の確立）
3. 地域社会における新生児黄疸の診断及び治療指針の作成（黄疸の診断と治療法の確立）
4. 地域社会での保健従事者への新生児黄疸の検査・実施・診断方法の教育による人材育成（途上国人材育成）

研究成果1：European Journal of Pediatricsに論文投稿し受理・掲載された。  
Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Mori R, Hosokawa S, Matsushita T, Sukhbat K,  
Nansal G, Bavuusuren B, Shonkhuuz E.  
An hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram for Mongolian neonates.  
Eur J Pediatr. 2015 Apr 14. DOI 10.1007/s00431-015-2536-2)

背景：新生児の重症黄疸は、適切な診断や光線療法や交換輸血などの治療により予防できる疾患である。しかしモンゴルでは、核黄疸が原因と思われる神経学的発達遅延がある児が存在する。経皮ビリルビン濃度計は、非侵襲的、ベッドサイドで簡便に速く測定可能、色素の影響がないなどの利点があり、米国小児科学会は、新生児黄疸のスクリーニングの方法として推奨している。我々はすでに、モンゴル人新生児において、経皮ビリルビン濃度が血清ビリルビン濃度を基準とした場合の妥当性について評価し、良好な相関関係を示した(BMC Pediatrics 2013)。しかし、経皮ビリルビン濃度の経時的推移には人種特異性があり(Arch Pediatr Adolesc Med 2009)、モンゴル人新生児の経時的標準曲線はない。ミドルインカム  
のモンゴルにおいて、経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線を作成した。

対象と方法：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以上の新生児で、母子センター近郊のバヤンゴル地区に居住する者を対象にした。経皮ビリルビン濃度測定には、経皮黄疸計(JM-103,コニカミノルタ、大阪)を使用した。測定方法は、前額部3回、前胸部3回測定し、それぞれの中央値の高いほうを経皮ビリルビン濃度とした。除外者は、新生児仮死、呼吸困難、NICU入院、先天感染、測定しなかった者、母がRh陰性、24時間以内の黄疸、治療（詳細不明）、新生児中毒疹、脊髄その他の先天奇形、診療録の不一致の者である(図1)。母児の周産期情報を新生児の診療録から抽出した。項目は、性別、在胎週数、出生体重、分娩様式、出生から退院までの期間、母の年齢、妊娠回数、分娩回数、母の血液型、同胞の黄疸の既往、栄養方法を収集した。

結果：母児の周産期情報では、完全母乳率が90%以上と高かった。同胞の光線療法と交換輸血の治療が合わせて19.0%であった(表1)。経時的経皮ビリルビン標準曲線を示す(図1)。

表 1. 母児の周産期情報

Characteristic		n=1297	(%)
1. Sex	Male	662	(51.0)
	Female	635	(49.0)
2. Gestational Age	35-36 wk	16	(1.2)
	37-40 wk	1230	(94.9)
	41-42 wk	51	(3.9)
3. Birth Weight	2000-2999g	92	(7.1)
	3000-3999g	975	(75.1)
	4000-4999g	228	(17.6)
	>5000g	2	(0.2)
4. Mode of Delivery	Vaginal	945	(72.9)
	Cesarean Section	352	(27.1)
5. Duration of hospitalization	1-2 day(s)	907	(69.9)
	3-4 days	355	(27.4)
	4-7 days	35	(2.7)
6. Maternal Age	15-24 years old	293	(22.6)
	25-34 years old	748	(57.7)
	35-45 years old	256	(19.7)
7. Parity	1	320	(24.7)
	2	411	(31.7)
	3	258	(19.9)
	4	169	(13.0)
	5 to 9	139	(10.7)
8. Gravidity	1	451	(34.8)
	2	541	(41.7)
	3	230	(17.7)
	4	60	(4.6)
	5 to 6	15	(1.2)
9. Maternal Blood type	O	366	(28.2)
	A	347	(26.8)
	B	456	(35.2)
	AB	116	(8.9)
	Unknown	11	(0.8)
10. Family History of siblings	No description	1	(0.1)
	First baby	446	(34.4)
	Phototherapy	161	(12.4)
	Exchange Transfusion	2	(0.2)
11. Feeding (Before Discharge)	No jaundice	688	(53.0)
	Breastfeeding	1264	(97.4)
	Formula	3	(0.2)
12. Feeding (Follow-up visit)	Mixed	30	(2.3)
	No follow-up visit	160	
	Attended follow-up visit	1137	
	Breastfeeding	1025	(90.1)
Formula	1	(0.1)	
Mixed	111	(9.8)	

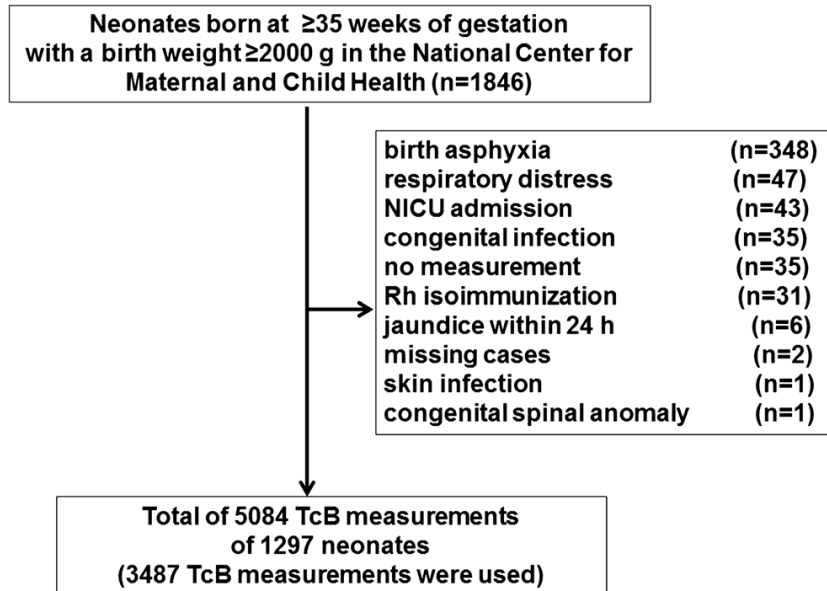


図 1. 対象新生児抽出のフロー

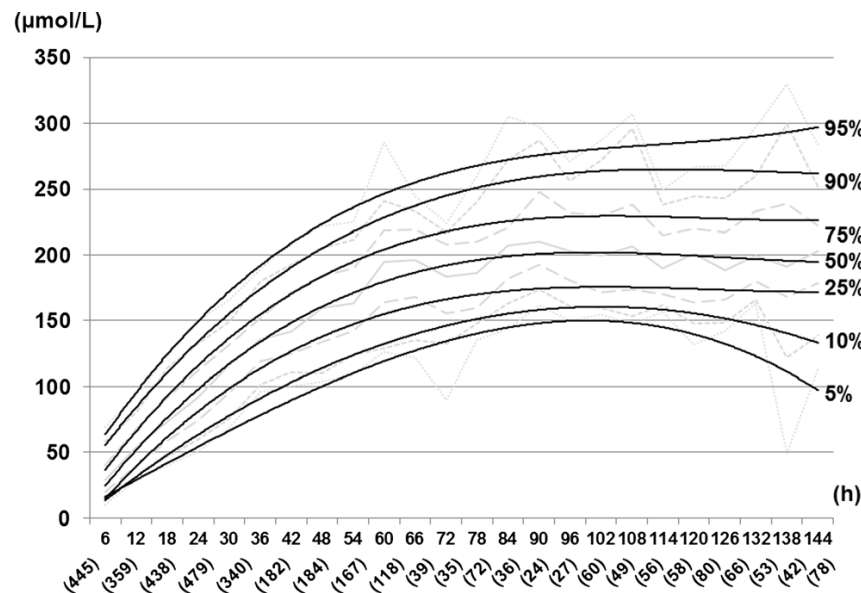


図 2 モンゴル人新生児における経時的経皮ビリルビン標準曲線

研究成果2：論文投稿のためデータ解析および執筆中である。中間報告を記載する。

モンゴルにおける新生児黄疸と発達遅滞に及ぼす影響についての研究

Dagvadorj A, Ganbaatar D, Takehara K, Bavuusuren B, Mori R, Akahira-Azuma M.

背景：先進国における先行研究では、核黄疸は脳性麻痺や知的障害、難聴など、子どもの発育・発達に様々な悪影響を及ぼすことが知られている。しかし、モンゴルなどの途上国において、こうした核黄疸に関する縦断的な解析をおこなった先行研究はほとんど見当たらない。さらに、出産時の黄疸の状況が測定・記録された子どもの産後1年以上の予後、発達状況について調査した研究は、途上国では現在までにはおこなわれていない。そのため、モンゴル国では、出産時の黄疸の測定や評価、それをもとにした早期治療の仕組みはほとんど広まっていない。そこで、経皮ビリルビンの測定・評価を早期に採り入れていくために、科学的に関連性を検討することは急務と考えられる。

研究代表者である赤平らは、2010年から11年にかけて、53人のモンゴル人の新生児を対象に、経皮ビリルビン値と血中ビリルビン値の関連性を検討し、経皮ビリルビン値の妥当性を明らかにした（BMC Pediatrics 2013 Sep 27;13:151. doi: 10.1186/1471-2431-13-151.1）。その後、1296人のモンゴル人の新生児を対象に、経皮ビリルビン濃度の経時的変化の測定と標準曲線（ノモグラム）の作成を試みた（European Journal of Pediatrics 2015 14 April, DOI 10.1007/s00431-015-2536-2）。本研究では、その標準曲線の長期的な妥当性の検討をおこない、標準曲線や経皮ビリルビンの測定の有用性を示したい。

上記の妥当性を検討するにあたり、発達検査の実施が必要となるが、昨年度、研究協力者らがモンゴルの文化的背景なども考慮した発達検査ツールMORBAS（Mongolian Rapid Baby Scale）を開発し、BSID-3（Bayley Scales of Infant Development 3rd edition）をゴールドスタンダードとした研究をおこなった。その感度や特異度などの計算により、MORBASのスクリーニングツールとしての有用性はすでに認められているが、test-retestによる再現性は検討されておらず、その実施が求められている（Acta Paediatr. 2015 Mar;104(3):e94-9. doi: 10.1111/apa.12884）。

本研究は、モンゴルにおける産後の経皮ビリルビンの値と産後1～2年時の発育・発達の関連について検討すること、発達障害の有無を簡便に測定できる発達検査ツールMORBASの評価者内信頼性(test-retest reliability)を検証することを目的とする。対象：先行研究である2012年から2013年にモンゴル国立母子医療センターで経皮ビリルビン濃度を測定した1296人の新生児のうち150人をランダムに抽出した。

研究方法：対象になる小児には身体計測、発達検査（MORBAS）を実施した。また構造化面接（回答者は保護者とする）を行った。

結果：対象者のうち17名（11%）において発達遅滞のリスクがあった。性差は男児56%、女児44%であった。発達遅滞のリスクがあった者のうち、11.76%は早産児、58.8%は高ビリルビン血症であった（経皮ビリルビン濃度10 mg/dl以下）であった。29.4%の母親は高学歴で、70.6%は中から低学歴であった。5.9%の母親は妊娠中にアルコールと喫煙をしていた。17.6%の母親がSRQ-20で抑うつを認めた。中等度の高ビリルビン血症（10mg/dl以下）は多重分析によって発達に関連はなかった。しかし、母の教育レベルや抑うつは発達遅滞に関連があると思われた。

結論：母親の社会的、精神的状況が低い場合には小児の発達に負の影響を与える。これは母子保健の政策立案者にとって有用な情報であり、これらの母親への介入が急務と思われた。

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  
 主任研究者名 : 赤平百絵  
 分担研究者名 : 赤平百絵  
 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（ノモグラム）、モンゴル  
 研究成果 : European Journal of Pediatrics に論文投稿を行い掲載された。

**Akahira-Azuma M, Yonemoto N, Mori R, Hosokawa S, Matsushita T, Sukhbat K, Nansal G, Bavuusuren B, Shonkhuuz E.**  
**An hour-specific transcutaneous bilirubin nomogram for Mongolian neonates.**  
**Eur J Pediatr. 2015 Apr 14. DOI 10.1007/s00431-015-2536-2)**

**背景:** 新生児の重症黄疸は、適切な診断や光線療法や交換輸血などの治療により予防できる疾患である。しかしモンゴルでは、核黄疸が原因と思われる神経学的発達遅延がある児が存在する。経皮ビリルビン濃度計は、非侵襲的、ベッドサイドで簡便に速く測定可能、色素の影響がないなどの利点があり、米小児科学会は、新生児黄疸のスクリーニングの方法として推奨している。我々はすでに、モンゴル人新生児において、経皮ビリルビン濃度が血清ビリルビン濃度を基準とした場合の妥当性について評価し、良好な相関関係を示した(BMC Pediatrics 2013)。しかし、経皮ビリルビン濃度の経時的推移には人種特異性があり(Arch Pediatr Adolesc Med 2009)、モンゴル人新生児の経時的標準曲線はない。ミドルインカムのモンゴルにおいて、経皮ビリルビン濃度の経時的標準曲線を作成した。

**対象と方法:** 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以上の新生児で、母子センター近郊のバヤンゴル地区に居住する者を対象にした。経皮ビリルビン濃度測定には、経皮黄疸計(JM-103, コニカミノルタ、大阪)を使用した。測定方法は、前額部3回、前胸部3回測定し、それぞれの中央値の高いほうを経皮ビリルビン濃度とした。除外者は、新生児仮死、呼吸困難、NICU入院、先天感染、測定しなかった者、母がRh陰性、24時間以内の黄疸、治療（詳細不明）、新生児中毒疹、脊髄その他の先天奇形、診療録の不一致の者である(図1)。母児の周産期情報を新生児の診療録から抽出した。項目は、性別、在胎週数、出生体重、分娩様式、出生から退院までの期間、母の年齢、妊娠回数、分娩回数、母の血液型、同胞の黄疸の既往、栄養方法を収集した。

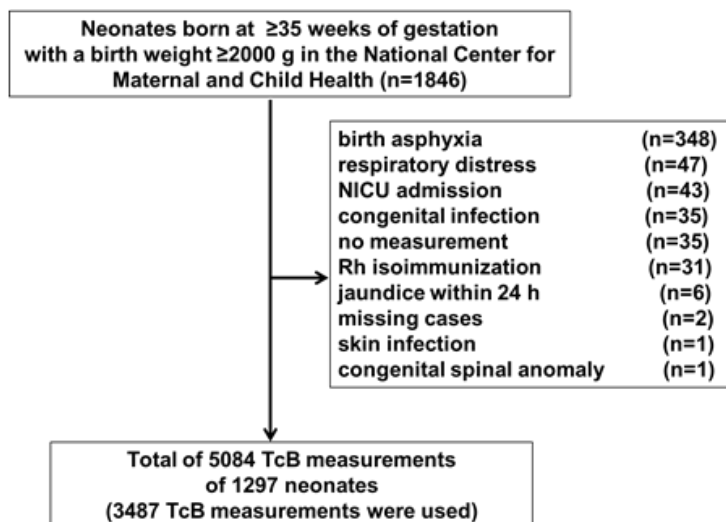


図1. 対象新生児抽出のフロー

**結果:** 表1に母児の周産期情報を示す。完全母乳率が90%以上と高かった。同胞の光線療法と交換輸血の治療が合わせて19.0%あった。経時的経皮ビリルビン標準曲線を示す(図2)。

表 1. 母児の周産期情報

Characteristic		n(%)	(%)
1. Sex	Male	482	(51.2)
	Female	452	(47.8)
2. Gestational Age	37-42 weeks	10	(1.1)
	34-36 weeks	122	(12.9)
	30-33 weeks	81	(8.6)
3. Birth Weight	3000-3999g	82	(8.7)
	2000-2999g	872	(92.1)
	1000-1999g	22	(2.3)
	<1000g	1	(0.1)
4. Mode of Delivery	Vaginal	812	(85.7)
	Cesarean Section	122	(12.9)
5. Duration of hospitalization	>14 days	887	(93.8)
	7-14 days	22	(2.3)
	<7 days	1	(0.1)
6. Maternal Age	20-24 years old	22	(2.3)
	25-29 years old	712	(75.1)
	30-34 years old	22	(2.3)
7. Parity	1	22	(2.3)
	2	41	(4.3)
	3	22	(2.3)
	4	22	(2.3)
	5 or 6	22	(2.3)
	7 or 8	22	(2.3)
8. Ethnicity	1	41	(4.3)
	2	41	(4.3)
	3	22	(2.3)
	4	22	(2.3)
	5 or 6	22	(2.3)
	7 or 8	22	(2.3)
9. Maternal Blood type	O	22	(2.3)
	A	217	(22.9)
	B	42	(4.4)
	AB	22	(2.3)
	Unknown	1	(0.1)
	The description	1	(0.1)
10. Maternal History of siblings	First baby	412	(43.4)
	The second baby	22	(2.3)
	Exchange Transfusion	1	(0.1)
	The jaundice	22	(2.3)
11. Bleeding (Before Discharge)	Greenish stool	122	(12.9)
	None	2	(0.2)
	Other	22	(2.3)
12. Bleeding (After Discharge)	The pale stool stool	22	(2.3)
	Greenish pale stool stool	122	(12.9)
	Greenish stool	122	(12.9)
	None	1	(0.1)
13. Other	Other	22	(2.3)

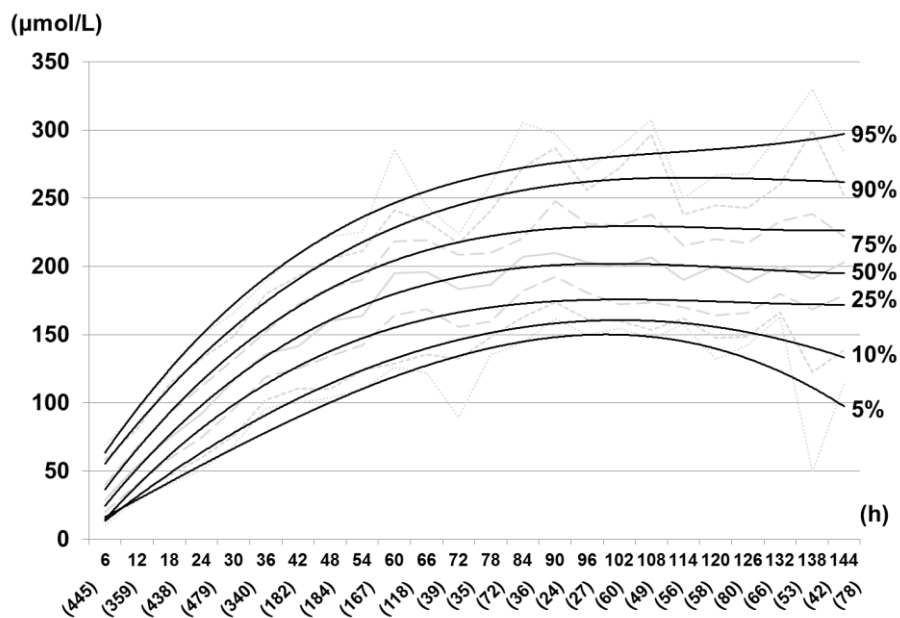


図 2. モンゴル人新生児における経時的経皮ビリルビン標準曲線

考察：モンゴル人の経皮ビリルビン濃度は白人の多い集団や同じアジア人である中国人で母乳率の低い集団の研究と比較したところ、高い傾向にあった。その原因として、黄色人種や高い母乳率が影響している可能性がある。

課題番号 : 24指1  
研究課題名 : モンゴルにおける障害児の発症と疫学についての研究  
主任研究者名 : 赤平百絵  
分担研究者名 : 森 臨太郎  
キーワード : 新生児黄疸、経皮黄疸計、モンゴル、神経学的発達  
研究成果 : 論文投稿のためデータ解析および執筆中である。以下に中間報告を記載する。

### モンゴルにおける新生児黄疸と発達遅滞に及ぼす影響についての研究

Dagvadorj A1, Ganbaatar D, Takehara K, Bavuusuren B, Mori R, Akahira-Azuma M.

**背景:** 先進国における先行研究では、核黄疸は脳性麻痺や知的障害、難聴など、子どもの発育・発達に様々な悪影響を及ぼすことが知られている。しかし、モンゴルなどの途上国において、こうした核黄疸に関する縦断的な解析をおこなった先行研究はほとんど見当たらない。さらに、出産時の黄疸の状況が測定・記録された子どもの産後1年以上の予後、発達状況について調査した研究は、途上国では現在までにはおこなわれていない。そのため、モンゴル国では、出産時の黄疸の測定や評価、それをもとにした早期治療の仕組みはほとんど広まっていない。そこで、経皮ビリルビンの測定・評価を早期に採り入れていくために、科学的に関連性を検討することは急務と考えられる。

研究代表者である赤平らは、2010年から11年にかけて、53人のモンゴル人の新生児を対象に、経皮ビリルビン値と血中ビリルビン値の関連性を検討し、経皮ビリルビン値の妥当性を明らかにした (BMC Pediatrics 2013 Sep 27;13:151. doi: 10.1186/1471-2431-13-151.1)。その後、1296人のモンゴル人の新生児を対象に、経皮ビリルビン濃度の経時的変化の測定と標準曲線(ノモグラム)の作成を試みた (European Journal of Pediatrics 2015 14 April, DOI 10.1007/s00431-015-2536-2)。本研究では、その標準曲線の長期的な妥当性の検討をおこない、標準曲線や経皮ビリルビンの測定の有用性を示したい。

上記の妥当性を検討するにあたり、発達検査の実施が必要となるが、昨年度、研究協力者らがモンゴルの文化的背景なども考慮した発達検査ツール MORBAS (Mongolian Rapid Baby Scale) を開発し、BSID-3 (Bayley Scales of Infant Development 3rd edition) をゴールドスタンダードとした研究をおこなった。その感度や特異度などの計算により、MORBAS のスクリーニングツールとしての有用性はすでに認められているが、test-retest による再現性は検討されておらず、その実施が求められている (Acta Paediatr. 2015 Mar;104(3):e94-9. doi: 10.1111/apa.12884)。

本研究は、モンゴルにおける産後の経皮ビリルビンの値と産後1~2年時の発育・発達の間接について検討すること、発達障害の有無を簡便に測定できる発達検査ツール MORBAS の評価者内信頼性 (test-retest reliability) を検証することを目的とする。

**対象:** 先行研究である2012年から2013年にモンゴル国立母子医療センターで経皮ビリルビン濃度を測定した1296人の新生児のうち150人をランダムに抽出した。

**研究方法:** 対象になる小児には身体計測、発達検査 (MORBAS) を実施した。また構造化面接 (回答者は保護者とする) を行った。

**結果:** 対象者のうち17名 (11%) において発達遅滞のリスクがあった。性差は男児56%、女児44%であった。発達遅滞のリスクがあった者のうち、11.76%は早産児、58.8%は高ビリルビン血症であった (経皮ビリルビン濃度10mg/dl以下) であった。29.4%の母親は高学歴で、70.6%は中から低学歴であった。5.9%の母親は妊娠中にアルコールと喫煙をしていた。17.6%の母親がSRQ-20で抑うつを認めた。中等度の高ビリルビン血症 (10mg/dl以下) は多重分析によって発達に関連はなかった。しかし、母の教育レベルや抑うつは発達遅滞に関連があると思われた。

**結論:** 母親の社会的、精神的状況が低い場合には小児の発達に負の影響を与える。これは母子保健の政策立案者にとって有用な情報であり、これらの母親への介入が急務と思われた。