



呼気終末一酸化炭素濃度測定による正期児, 早期産児 と溶血性黄疸児のビリルビン産生の評価に関する研 究

黄, 守青
米谷, 昌彦
上谷, 良行
中村, 肇

(Citation)

神戸大学医学部紀要, 60(2/3/4):203-207

(Issue Date)

2000-03

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/00042546>



呼気終末一酸化炭素濃度測定による正期児，早期産児と 溶血性黄疸児のビリルビン産生の評価に関する研究

黄 守青，米谷 昌彦，上谷 良行，中村 肇

神戸大学医学部小児科学講座

(指導：中村 肇教授)

連絡先：米谷 昌彦

〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5-2

内線：6090，FAX：078-382-6090

(平成12年1月24日受付)

要 旨

ヘムからビリルビンへの代謝過程で一酸化炭素(CO)が放出されることから，呼気終末CO (end-tidal carbon monoxide, ETCO) 濃度を測定することによって体内でのビリルビン産生を評価することが試みられている。我々は，早期産児や溶血性黄疸例の生後早期のETCO濃度の推移を正常新生児と比較した。呼吸障害や血液型不適合のない正常正期産児63例と在胎37週未満の早期産児19例，血液型不適合による溶血性黄疸を合併した正期産児6例を対象とし，経時的に鼻腔より呼気を採取してETCO濃度を測定した。ETCO濃度より大気中CO濃度を減じたものをETCOcとし，同時に測定した呼気終末二酸化炭素濃度(ETCO₂ %)との比をExcretion Index (EI) とし，両者をビリルビン産生量の示標とした。正期産児のETCOcは，生後24, 48, 60, 72時間で各々 1.4 ± 0.4 , 1.5 ± 0.4 , 1.4 ± 0.4 , 1.3 ± 0.4 ppm，早期産児では 1.8 ± 0.4 , 1.9 ± 0.4 , 1.9 ± 0.3 , 1.8 ± 0.3 ppmと，いずれの時点でも早期産児の方が有意に高値を示した。EIも各時点で早期産児は正期産児より高値を示し，早期産児での溶血亢進を示唆する成績を得た。溶血性黄疸の症例では，ETCOcのピークは 5.3 ± 0.7 ppmと他群に比して極めて高値を示しており，ETCO測定は，新生児高ビリルビン血症における溶血の程度を知る上で貴重な示標となることが示唆された。

などによるビリルビンの産生亢進，あるいは肝での代謝の未熟性，腸肝循環の亢進など複数の因子が関わっている。そのため，高ビリルビン血症の発症におけるビリルビンの体内産生の程度のみを評価するのは困難であった。最近，新生児の呼気中の一酸化炭素(carbon monoxide: CO) 濃度を測定することにより，非侵襲的に体内でのビリルビン産生を評価する方法が試みられている^{1)~3)}。体内でヘムがビリルビンに代謝される過程で等分子のCOが放出される。このCOは血液中でヘモグロビンと結合して循環したのち，肺から呼気中に排泄される。呼気終末CO (end-tidal carbon monoxide, ETCO) 濃度は，肺胞でのCO濃度を反映し体内でのビリルビン産生と相関するといわれている。

早期産児では正期産児に比べて高ビリルビン血症を呈する頻度が高いが，その要因に占めるビリルビン産生の関与については明らかとなっていない。また，病的黄疸の代表である母子間血液型不適合による黄疸は溶血によるビリルビンの産生亢進が主要因であるが，その溶血の程度を評価することができれば黄疸憎悪の予測することが期待できる。我々は，今回の研究で，早期産児や溶血性黄疸例の生後早期のビリルビン産生をETCO濃度の推移を追跡し，正常新生児と比較することによって，その病態の解明と診断への有効性について検討した。

方 法

神戸大学医学部附属病院周産母子センター新生児室に1996年8月より1997年5月までに入院した，在胎37週以上で体重2,500g以上で出生した正期産児と在胎37週未満で出生体重2,500g未満の早期産児を対象とし

緒 言

新生児期は生理的にも黄疸が出現する時期であるが，その要因には多血であることや赤血球寿命が短いこと

キーワード：呼気終末一酸化炭素濃度 (end-tidal carbon monoxide : ETCO)，ビリルビン，新生児黄疸，早期産児，溶血性疾患

た。呼吸障害（呼吸数60回／分以上や酸素投与が必要な症例）、母体の喫煙や糖尿病、閉鎖性出血、母児間血液型不適合組合せの症例は除外した。これらの正期産児と早期産児の群とは別に、母児間血液型不適合による溶血性黄疸を合併した正期産児6例についても溶血症例として対象とした。溶血症例は、すべて間接あるいは直接クームス試験は陽性である。また、呼吸障害、母体の喫煙や糖尿病、閉鎖性出血のある溶血症例は含まれていない（表1）。

表1. 対象のプロフィール

	例数	在胎期間	出生体重
正期産児	63	39±1 週	3,077±329g
早期産児	19	34±2 週	1,823±442g
溶血性疾患	6	39±2 週	3,228±261g
ABO不適合 4例, RhD不適合 1例			
RhE不適合 1例			

正常正期産児と早期産児の群では、生後24, 48, 60, 72時間の時点で、児の鼻腔前庭にサンプリグチューブを挿入し、呼気COアナライザー（Natus社製、San Carlos, CA, 米国）を用いて安静時の呼吸を採取した。溶血症例では、溶血性黄疸の診断がついた時点より経時的にサンプリグした。アナライザー内に呼気が吸引され、内蔵する化学センサーによって電気化学的に呼気中のCO濃度が測定され、その値は自動的に表示される^{1), 2)}。また同時に、呼気終末の二酸化炭素（ETCO₂, %）の濃度も測定される。呼気中のCO濃度を測定した後で大気中のCO濃度も同様に測定する。呼気終末CO濃度より大気中のCO濃度を減じたものをETCOc (ppm)とした（図1）。正期産児と早期産児との間で肺換気に差がありことによりETCOcのレベルに影響している可能性を考慮して、ETCOcとETCO₂の比を算出し、これをExcretion Index (EI) とした。ETCOcとEIをビリルビン産生

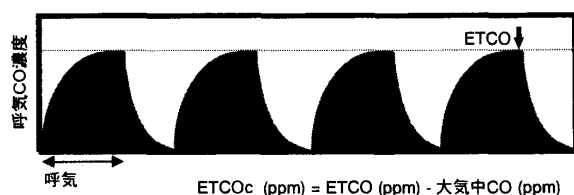


図1. ETCO濃度の測定とETCOcの算出法
ETCO: Ent-tidal Carbon Monoxide
ETCOc: corrected End-tidal Carbon Monoxide

の示標として評価した。数値は平均±標準偏差で示し、統計学的検討には二元ANOVAを用い、post-hoc testはFisher-PLSD法で行った。 $p<0.05$ を有意差ありと評価した。

結 果

正期産児のETCOc値は、生後24, 48, 60, 72時間で各々、 1.4 ± 0.4 , 1.5 ± 0.4 , 1.4 ± 0.4 , 1.3 ± 0.4 ppmと生後時間の推移にかかわらず、ほぼ一定の値を示した。早期産児のETCOc値は、 1.8 ± 0.4 , 1.9 ± 0.4 , 1.9 ± 0.3 , 1.8 ± 0.3 ppmであり、いずれの時点でも早期産児の方が有意に高値を示した（図2）。EIについては、正期産児では、生後24, 48, 60, 72時間で各々、 0.39 ± 0.10 , 0.41 ± 0.10 , 0.41 ± 0.11 , 0.38 ± 0.09 、早期産児では、 0.48 ± 0.09 , 0.47 ± 0.12 , 0.48 ± 0.09 , 0.44 ± 0.08 と、ETCOc値同様、早期産児では正期産児より各時点で有意に高値を示した（図3）。一方、血液型不適合による溶血性黄疸の6症例のETCOcのレベルの推

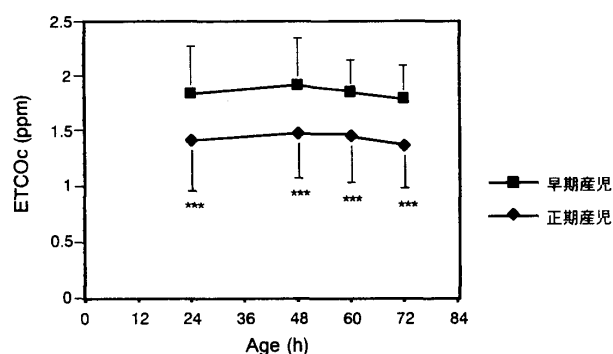


図2. 正期産児と早産児での生後早期のETCOc濃度の推移の比較

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

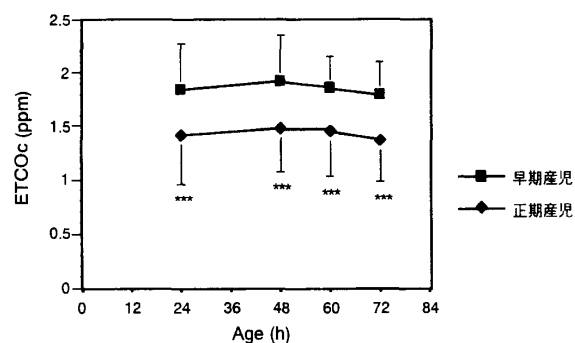


図3. 正期産児と早産児での生後早期のExcretion Index (ETCOc/ETCO₂)の推移と比較

* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

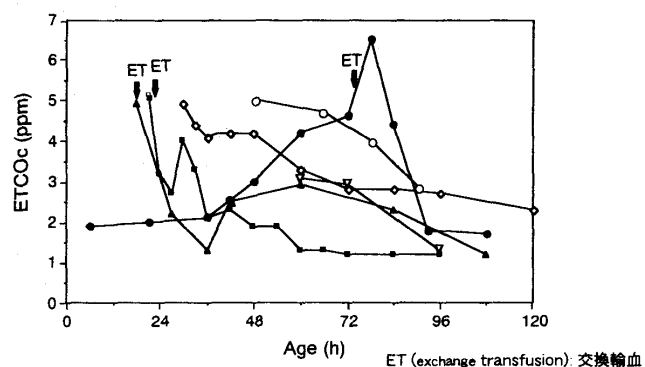


図4. 溶血性疾患(血液型不適合)6例のETCO₂の推移
そのうち3例は、矢印で示した時点で交換輸血を行った。

移を示した(図4)。正常新生児に比べると生後早期よりETCO₂は著しく上昇する。ETCO₂のピークの平均値は 5.3 ± 0.7 ppmであり、正常の正期産児が平均1.5ppmであるのと比べて極めて高値を示した。そのうち交換輸血を施行した3症例では、1例で一時的なETCO₂値のリバウンドがみられることがあるものの、その後ETCO₂のレベルは急速に低下していた。

考 察

新生児期は生理的にも黄疸が出現する時期であるが、多血であることや赤血球寿命が短いことなどによる生理的なビリルビンの産生の亢進がその主要な原因の一つと考えられている。新生児期の黄疸を増強させる因子として、母児間の血液型不適合などによる溶血や閉鎖性出血などがあり、これらの場合は赤血球の過剰な崩壊によりビリルビンの産生が増加する。体内でのビリルビンの産生量を知ることができれば、新生児期の黄疸すなわち高ビリルビン血症の発症要因の解明や発症予測に大いに役立つ。

ビリルビンはヘムの最終代謝産物として作られるが、ヘムがヘム酸化酵素により酸化される過程で等分子の一酸化炭素(CO)が放出される。このCOは血中でヘモグロビンと結合して循環し、肺より呼気中に排泄される^{4), 5)}。呼気中のCOの排泄量を測定することによって体内でのビリルビン産生を評価することが可能と考えられ、従来より呼気CO排泄量の測定が試みられていた^{6)~8)}。しかしながら、新生児では、呼気を収集しガス排泄量を正確に測定することは困難である。血中のCOヘモグロビン濃度を測定することによりビリルビン産生の評価を行った報告も散見され^{9)~12)}。溶血性疾患ではその濃度が有意に増加したとの報告がある。しかし、採血が必要なことや測定手技が複雑なことも

あり、ベッドサイドの臨床検査に適しているとはいえない。最近、呼気終末のCO濃度を測定する装置が開発されている^{1), 2)}。ETCO濃度は肺胞中のCO濃度を反映するとされ、呼気中のCOの排泄量や血中COヘモグロビン濃度とよく相関することが報告されている³⁾。ETCO濃度の測定は、非侵襲的でありベッドサイドでの新生児の臨床検査としても利用できることが期待される。

我々の今回の研究では、自動化されたETCO濃度測定装置を用いて、早期産児と正常の正期産児について生後早期のビリルビンの産生の示標としてETCO濃度の推移を比較検討した。また溶血性黄疸の症例についても正常正期産児と比較した。多呼吸や換気不全があると、ETCO濃度に影響を与える可能性があるため、呼吸障害を合併する児は対象より除外した。早期産児のCO産生の測定ではこれまで呼気CO排泄量について正期産児との比較した報告があるが、ETCO濃度については未だ報告は無く、今回が初めての報告である。今回の検討では、ETCO濃度は生後24, 48, 60, 72時間のいずれの時点でも、早期産児の方が有意に正期産児より高値を示した。Stevensonらの呼気CO排泄量の測定による検討では⁸⁾、在胎週数とCO排泄量に関連はないとしている。我々の報告とは、測定方法(ETCOと呼気CO排泄量)と対象の人種(我々の報告では東洋人、米国の報告では白人)が異なっている。また、Stevensonらの報告は、生後1週以降の早産児を対象としている。我々の生後72時間以内での検討では、生後時間に関らず早期産児の方が有意に高値を示しており、またEI値でも同様に有意に高値を示したことより、肺の未熟性によるCO呼出の要因に関らず、実際に早期産児ではビリルビンの産生が亢進しているものと考えている。但し、この傾向は人種により異なるのかもしれない¹⁰⁾。早期産児では正期産児より生後早期に黄疸が増強しやすい要因として、肝でのビリルビンの取り込みや胞合機能の未熟性や哺乳の遅れによる腸肝循環の亢進などによるものとこれまで考えられてきたが、今回の検討により、早期産児ではビリルビンの産生自体も亢進していることが明らかとなった。

溶血性黄疸については、従来より呼気CO排泄量や血中COヘモグロビン濃度の測定により^{9), 11)~13)}、また、近年ではETCOの測定により¹⁴⁾、生後早期のビリルビンの産生が増加しているという報告はみられる。今回の我々の検討でも、血液型不適合による溶血性疾患の症例では、いずれもETCO濃度は生後早期より著しく上昇した。交換輸血を行った症例では、ETCO濃度は施行後一時的な上昇を示すことがあっても、以降、速

やかに下降することがわかった。交換輸血により感作赤血球や抗体が除去され、溶血が改善したことが示唆された。これらの結果より、ETCO濃度の測定は、溶血による高ビリルビン血症の発症予測に有用なだけでなく、治療の評価にも応用できる可能性が示された。

以上、今回の成績より、早期産児のETCO濃度が高値であったことから、高ビリルビン血症の要因として溶血亢進が関与していることが明らかとなった。ETCOの測定は溶血の程度を示す指標として診断と治療の評価に有用であり、かつ非侵襲的にベッドサイドで測定できることから、新生児の臨床検査として応用できると考えられた。

文 献

- 1) Vreman, H.K., Baxter, L.M., Stone, R.T., Stevenson, D.K.: Evaluation of a fully automated end-tidal carbon monoxide instrument for breath analysis. *Clin. Chem.* 42 : 50-56, 1996.
- 2) Vreman, H.J., Stevenson, D.K., William, O., Fanaroff, A.A., Wright, L.L., Lemons, J.A., Wright, E., Shankran, S., Tyson, J.E., Korones, S.B., Bauer, C.R., Stoll, B.J., Papile, L., Donovan, E.F., Ehrenkranz, R.A.: Semiportable electrochemical instrument for determining carbon monoxide in breath. *Clin. Chem.* 40 : 1927-1933, 1994.
- 3) Stevenson, D.K., Vreman, H.K.: Carbon monoxide and bilirubin production in neonates. *Pediatrics*. 100 : 252-254, 1997.
- 4) Wranne, L.: Studies on erythro-kinetics in infancy. VII. Quantitative estimation of the hemoglobin catabolism by carbon monoxide technique in young infants. *Acta Paediatr. Scand.* 56 : 381-390, 1967.
- 5) Engel, R., Berk, P.D., Rodkey, F.L., Howe, R.B., Berlin, N.I.: Estimation of heme turnover and erythrocyte survival in man from clearance of bilirubin and from carbon monoxide production. *Clin. Res.* 17 : 325, 1969 (Abstract).
- 6) Ostrander, C.R., Johnson, J.D., Bartoletti A.L.: Determining the pulmonary excretion rate of carbon monoxide in newborn infants. *J. Appl. Physiol.* 40 : 844-848, 1976.
- 7) Bartoletti, A.L., Stevenson, D.K., Ostrander, C.R., Johnson, J.D.: Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infants as an index of bilirubin production. I. Effects of gestational and postnatal age and some common neonatal abnormalities. *J. Pediatr.* 94 : 952-955, 1979.
- 8) Stevenson, D.K., Bartoletti, A.L., Ostrander, C.R., Johnson, J.D.: Pulmonary excretion of carbon monoxide in the human infants as an index of bilirubin production. III. Measurement of pulmonary excretion of carbon monoxide after the first postnatal week in premature infants. *Pediatrics* 94 : 598-600, 1979.
- 9) Oski, F.A., Altman, A.A.: Carboxyhemoglobin levels in hemolytic disease of the newborn. *J. Pediatr.* 61 : 709-713, 1962.
- 10) Vreman, H.J., Stevenson, D.K.: Comparison of bilirubin production in Japanese and Caucasian infants. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 7 : 27-29, 1988.
- 11) Uetani, Y., Nakamura, H., Okamoto, O., Yamazaki, T., Vreman, H.J., Stevenson, D.K.: Carboxyhemoglobin measurements in the diagnosis of ABO hemolytic disease. *Acta Paediatr. Jpn.* 31 : 171-176, 1989.
- 12) Necheles, T.F., Rai, U.S., Valaes, T.: The role of hemolysis in neonatal hyperbilirubinemia as reflected in carboxyhemoglobin levels. *Acta Paediatr. Scand.* 65 : 361-367, 1976.
- 13) Maisels, M.J., Pathak, A., Nelson, N.M., Nathan D.G., Smith, C.A.: Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. *J. Clin. Invest.* 50 : 1-8, 1971.
- 14) Kaplan, M., Vreman, H.J., Hammerman, D., Leiter, C., Rudensky, B., MacDonald, M.G., Stevenson, D.K.: Combination of ABO blood group incompatibility and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency ; effect on hemolysis and neonatal hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr.* 87 : 455-457, 1998.

Bilirubin Production in Full-term Infants, Preterm Infants and Hemolytic Infants as Measured by End-tidal Carbon Monoxide.

Shou-qing Huang, Masahiko Yonetani,
Yoshiyuki Uetani, Hajime Nakamura

Department of Pediatrics. Kobe University School of Medicine,
(Director : Professor Hajime Nakamura)

Abstract

Increased bilirubin production commonly causes neonatal hyperbilirubinemia during an early neonatal period. Heme is broken down to biliverdin and carbon monoxide (CO) in an equimolar amount, and the CO binds to hemoglobin in circulation forming carboxyhemoglobin (COHb), which dissociates in the lungs and CO is exhaled in breath. Thus, the measurement of end-tidal CO (ETCO) would be useful as an index of bilirubin production. This study was undertaken to evaluate the bilirubin production in preterm infants and hemolytic term infants, compared with healthy full-term infants. Sixty-three healthy full-term infants, 19 preterm infants and five full-term infants with hemolytic diseases were enrolled to the study. The ETCO levels in preterm infants were significantly higher than those in full-term infants at 24, 48, 60 and 72 hours after birth. Excretion Index ($\text{ETCO} / \text{ETCO}_2$) in preterm infants was also higher than in full-term infants at each age. In hemolytic infants, ETCO levels were increased up to 5.3 ± 0.7 ppm at an early neonatal period. Preterm infants and hemolytic infants showed elevated ETCO levels, implying that increased bilirubin production may be a factor responsible for the hyperbilirubinemia of these infants.