



End-tidal carbon monoxide is predictive for neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia

奥山, 浩子

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2001-06-13

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2554

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002554>

※ 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。



【141】

氏名・(本籍) 奥山 浩子 (岡山県)

博士の専攻分野の名称 博士 (医学)

学位記番号 博ろ第1805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13年6月13日

【学位論文題目】

END-TIDAL CARBON MONOXIDE IS PREDICTIVE FOR
NEONATAL NONHEMOLYTIC HYPERBILIRUBINEMIA

(呼気終末一酸化炭素による
新生児非溶血性高ビリルビン血症の予測)

審査委員

主査 教授 中村 肇

教授 尾原 秀史 教授 丸尾 猛

背景

新生児高ビリルビン血症は、ビリルビンの肝臓への取込み、抱合や排泄の未熟性などもその発症要因ではあるが、むしろビリルビンの產生の増加により発症する場合が多いと考えられている。ビリルビンが生成される過程で、ヘムは律速酵素であるヘム酸化酵素により等モルのビリベルジンと一酸化炭素

(carbon monoxide:CO) に分解される。CO は血液循環の中でヘモグロビンと結合してカルボキシヘモグロビン (COHb) となり、肺で解離して呼出される。これらのことより、呼気終末一酸化炭素濃度 (end-tidal carbon monoxide:ETCO) の測定は、溶血やビリルビン產生の指標となりうると考えられている。ETCO 値は、溶血性疾患のある児において、高ビリルビン血症と相關することはすでに報告されている。しかし ETCO 値が溶血性疾患のない黄疸の児において上昇するかどうかは

言及されたことがない。

今回我々は、ETCO を呼気中（大気中）CO で補正した値 (ETCO corrected for inhaled carbon monoxide concentration:ETCOc) が、溶血性疾患のない成熟新生児の場合でも、高ビリルビン血症の発症を予測しうるかどうかについて評価した。

方法

1995年1月から1996年2月の間に神戸大学医学部附属病院で出生した在胎37週以上出生体重2,500g以上の正常正期産児51名を対象とした。母体喫煙、母体糖尿病、血液型不適合などの溶血性疾患、閉鎖性出血、多血症、呼吸障害を合併する児は除外した。生後5日目までの間、12時間毎に経皮的ビリルビン値 (transcutaneous bilirubin index: TcB) を測定し、TcB が22以上の場合に、血清総ビリルビン値も測定した。出生後72

時間までの間に、6時間毎に Baby's Breath Carbon Monoxide Analyzer (Natus社) を用いて吸気中の一酸化炭素 (CO) と呼気中の CO を 3 回ずつ測定し、ETCO_c の平均値を評価の対象とした。この測定装置により鼻前庭に挿入したカテーテルより自動的に呼気を吸引採取して分析した。最高血清総ビリルビン値が 15 mg/dl を超えた症例を高ビリルビン血症と定義し、高ビリルビン血症群と非高ビリルビン血症群の間で ETCO_c 値の推移を two-way ANOVA with repeated measurements を用いて比較した。ETCO_c 値の高ビリルビン血症発症予測に対する有用性を、receiver-operating characteristic curve (ROC 曲線) を用いて評価した。ROC 曲線は、スクリーニングなど種々の検査の診断能力を比較検討するために用いられる方法で、カットオフ値をさまざまに設定して、それぞれの値での感度と特異度を算出することにより求められる。感度 (縦軸) が高いほど、また、1 - 特異度

(偽陽性、横軸) が低いほど、ROC 曲線は、上へ、左へと移動することになり、より優れたテストであると判定される。出生後 72 時間までの 6 時間ごとの測定について ETCO_c の ROC 曲線を描き、比較検討した。

結果

高ビリルビン血症群と非高ビリルビン血症群の両群間で、性別、在胎週数、出生時体重、分娩方法、APGAR スコア (1 分値)、最高 TcB を示した日令及び栄養方法に統計学的有意差はなかった。

非高ビリルビン血症群において、ETCO_c 値は、生後 6 時間の 2.3 ± 0.4 ppm から、その後生後 72 時間の 1.5 ± 0.3 ppm まで徐々に減少した。非高ビリルビン血症群における ETCO_c 値の生後の減少変化は、高ビリルビン血症群よりも顕著であった ($p < 0.001$)。一方、生後 6 時間から 36 時間までの ETCO_c

値は両群間で差はなかったが、生後42、48、54、66時間において、高ビリルビン血症群が非高ビリルビン血症群よりも有意に高値を示した。

ROC分析では、生後42時間における曲線が、他の時期に比較して、より上に、かつ、より左に位置しており、この時期での測定が最も診断に有用だと考えられた。また、生後42時間でのROC曲線上で最適のカットオフ値は1.8 ppmであった。カットオフ値1.8 ppmにおける感度、特異度、陽性反応適中度、陰性反応適中度は、それぞれ86%、80%、40%、97%であった。

生後42時間におけるETCO_c値と最高TcB値間には相関関係がみられた（単純回帰分析： $r=0.66$ 、 $p < 0.0001$ ）。

考察

1940年代からビリルビン産生と関連をもつ指標として、肺のCO排出率(VECO)やCOHbが測定されてきた。ETCOは、このVECOやCOHbと相関があることも示してきた。ETCO_cの測定は他の方法と比較して迅速、正確かつ非侵襲的である。今回我々は、ETCO_cが、溶血性疾患のない成熟新生児の高ビリルビン血症の発症に関連があるかどうか検討した。ETCO_c値は高ビリルビン血症群、非高ビリルビン血症群どちらにおいても生後72時間までの間減少するが、非高ビリルビン血症群の方が減少変化が有意に顕著であった。生後42時間から54時間の間と生後66時間では、高ビリルビン血症群の方が有意にETCO_c値は高値を示した。新生児期早期のETCO_c値の高値は、溶血性疾患のない児においてもその後の高ビリルビン血症の発症と関連があると考えられた。

ROC曲線による分析では、最も高ビリルビン血症の発症を予測しうるのは、生後42時間でのETCO_c値であった。生後42時間でのETCO_c値のカットオフ値を1.8 ppmした場合に感度、特異度、陰性反応適中度はそれぞれ高値を示したことから、生後42時間においてETCO_c値が1.8 ppm以上であれば、溶血性疾患のない児においても高ビリルビン血症の発症をリスクを予測できるといえる。

結論

ETCO_cの測定は、新生児期早期において、溶血性疾患でない高ビリルビン血症であっても、その発症の予測に有用であると考えられる。

神戸大学大学院医学系研究科(博士課程)

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙第1806号	氏名	奥山 浩子
論文題目	Endo-tidal carbon monoxide is predictive for neonatal nonhemolytic hyperbilirubinemia 呼気終末一酸化炭素による新生児非溶血性高ビリルビン血症の予測		
審査委員	主査 中村 勝 副査 佐野秀史 副査 手尾猛		
審査終了日	平成13年6月4日		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

奥山 浩子 氏の学位論文審査結果

平成 13 年 6 月 4 日

新生児高ビリルビン血症は、ビリルビンの肝臓への取込み、抱合や排泄の未熟性などもその発症要因ではあるが、むしろビリルビンの産生の増加により発症する場合が多いと考えられている。ビリルビンが生成される過程で、ヘムは律速酵素であるヘム酸化酵素により等モルのビリペルジンと一酸化炭素 (carbon monoxide:CO) に分解される。CO は血液循環の中でヘモグロビンと結合してカルボキシヘモグロビン (COHb) となり、肺で解離して呼出される。呼気終末一酸化炭素濃度 (end-tidal carbon monoxide:ETCO) の測定は、溶血やビリルビン産生の指標となりうると考えられている。ETCO 値は、溶血性疾患のある児において、高ビリルビン血症と相關することはすでに報告されている。しかし ETCO 値が溶血性疾患のない黄疸の児において上昇するかどうかは言及されたことがない。

申請者は、ETCO を呼気中（大気中）CO で補正した値 (ETCO corrected for inhaled carbon monoxide concentration:ETCOc) が、溶血性疾患のない成熟新生児の場合でも、高ビリルビン血症の発症を予測しうるかどうかについて評価した。

研究対象および方法は、1995 年 1 月から 1996 年 2 月の間に神戸大学医学部附属病院で出生した在胎 37 週以上出生体重 2,500 g 以上の正常正期産児 51 名を対象とし、生後 5 日目までの間、12 時間毎に経皮的ビリルビン値 (transcutaneous bilirubin index : TcB) を測定し、TcB が 22 以上の場合に、血清総ビリルビン値も測定した。出生後 72 時間までの間に、6 時間毎に Baby's Breath Carbon Monoxide Analyzer (Natus 社) を用いて呼気中の CO を測定し、ETCOc を求めた。最高血清総ビリルビン値が 15mg/dl を超えた症例を高ビリルビン血症と定義し、高ビリルビン血症群と非高ビリルビン血症群の間で ETCOc 値の推移を two-way ANOVA with repeated measurements を用いて比較した。ETCOc 値の高ビリルビン血症発症予測に対する有用性を、

receiver-operating characteristic curve (ROC 曲線) を用いて評価した。

研究結果： ETCOc 値は、高ビリルビン血症群、非高ビリルビン血症群どちらにおいても生後 72 時間までの間減少するが、非高ビリルビン血症群の方が減少変化が有意に顕著であった。生後 42 時間から 54 時間の間と生後 66 時間では、高ビリルビン血症群の方が有意に ETCOc 値は高値を示した。新生児期早期の ETCOc 値の高値は、溶血性疾患のない児においてもその後の高ビリルビン血症の発症と関連があることを示した。

ROC 曲線による分析では、最も高ビリルビン血症の発症を予測しうるのは、生後 42 時間での ETCOc 値であった。生後 42 時間での ETCOc 値のカットオフ値を 1.8 ppm した場合に感度、特異度、陰性反応適中度はそれぞれ高値を示したことから、生後 42 時間において ETCOc 値が 1.8 ppm 以上であれば、溶血性疾患のない児においても高ビリルビン血症の発症をリスクを予測できると結論した。

本研究は、新生児高ビリルビン血症例で従来行われることのなかった呼気中 CO を測定し、ETCOc を求め、溶血性疾患のない成熟新生児の場合でも、ETCOc の測定が新生児高ビリルビン血症の発症予測に有用であることを明らかにしたものであり、新生児脳障害予防の上で極めて価値ある重要な知見であると認める。

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。