

비특이성 신생아 황달에서 Carboxyhemoglobin 역할에 대한 연구

이화여자대학교 의과대학 소아과학교실

김 경 희

= Abstract =

The Role of Hoemolysis in Nonspecific Neonatal Hyperbilirubinemia as Reflected in Carboxyhemoglobin

Gyoung Hee Kim

Department of Pediatrics, Collage of Medicine, Ewha Womans University

Carboxyhemoglobin, Reticulocyte, Haemoglobin and Bilirubin levels measured in 50 consecutive normal term(n=30) and preterm(n=20) babies.

Newborn of RBC incompatibility and severe jaundice of various etiologies were excluded.

In normal newborn of signifiant correlation was found between the cord and third day values for carboxyhaemoglobin, bilirubin, reticulocyte, and haemoglobin levels($p < 0.005$).

Third day carboxyhemoglobin values were correlated to bilirubin levels($p < 0.005$).

No significant difference was found between term and preterm babies and also third day and sixth day values.

It was concluded that increased rates of haemolysis due to as yet unspecified cause play an important role in the non-specific hyperbilirubinemia of healthy newborns.

서 론

신생아 황달을 유발 시키는 원인으로 태아모체간 적혈구 부적합증, 선천성적혈구결함이나 bilirubin을 제거 시킬수 있는 간기능의 저하등을 제외한 비특이성 신생아 황달의 요인을 밝혀 내는것은 쉽지 않다.

일산화탄소는 인체에서 발생 할 수 있는 정상적인 이화산물(Catabolic product)로 호기시의 폐포내 공기에 항상 존재하며 Hemoglobin의 분쇄와 상관 관계를 나타낸다. 일산화탄소의 생성을 Hemoglobin분자중에서 porphyria부분의 metheme bridge에서 탄소의 산화를 일으키는 Hemoglobin의 이화작

용으로 만들어 진다¹⁾.

본 연구의 목적은 비특이성 신생아 황달을 나타내는 신생아를 대상으로 carboxyhemoglobin (CoHb)치를 측정하여 이것이 황달에 미치는 영향 및 역할을 알아 보고자 하였다.

대상과 방법

1991년 3월 부터 1991년 9월 사이에 이대부속 병원 산부인과에서 분만된 신생아로 37주이상의 만삭아 30명과 37주 미만의 미숙아 20명을 대상으로 삼아 제대혈 및 생후 3일과 생후 6일째에 채혈하여 Hemoglobin, Reticulocyte, Bilirubin과

CoHb치를 측정하여 각항에 대한 CoHb과의 관계를 비교하였고 이를 미숙아와 만삭아군으로 나누어 비교하여 보았다.

대상아중 태아적아구증, 선천성적혈구이상증이나 교환수혈이 요구되는 심한 황달증세를 나타내는 신생아 및 흡연을 하는 산모에서 출산된 신생아는 제외하였다.

CoHb의 측정 방법은 항응고제로 처리한 주사기로 제대혈과 신생아의 정맥혈을 채혈하여 일정 온도의 cuvette에 넣고 4가지 특수파장을 지닌 monochromatic light를 통과시켜 여기에서 나오는 파장을 미세한 microcomputer로 측정하는 Gas chromatography방법을 사용하였다.

결 과

만삭아와 미숙아에서의 제대혈에서 Hemoglobin, reticulocyte, serum bilirubin 및 CoHb치를 비교하여 보면 Hemoglobin은 만삭아가 16.13 ± 1.28 (g/dl) 미숙아는 16.54 ± 2.47 (g/dl)이었고 Reticulocyte는 각각 5.21 ± 2.31 (%), 5.41 ± 2.36 (%), S. bilirubin은 각각 2.67 ± 1.64 (mg/dl), 2.67 ± 0.64 (mg/dl), CoHb은 각각 5.05 ± 1.88 (%), 6.22 ± 2.85 (%)로 두군 사이의 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 1).

정상만삭아에서 제대혈과 생후 3일째의 Hemoglobin, Reticulocyte, S. Bilirubin과 CoHb의 측정 결과를 비교하여 보면 Hemoglobin은 각각 16.13 ± 1.28 (g/dl), 15.07 ± 1.69 (g/dl)로 생후 3일째에 유의한 감소를 나타내었고($p < 0.05$) Reticulocyte는 각각 5.21 ± 2.31 (%), 8.69 ± 2.95 (%), S. Bilirubin은 각각 2.67 ± 1.63 (mg/dl), 12.39 ± 2.86 (mg/dl), CoHb은 각각 5.05 ± 1.88 (%), 7.02 ± 2.20 (%)로 생후 3일에

Table 1. Result on the cord blood samples of term and preterm baby

	term baby (n=30)	preterm (n=20)
G.P.(wks)	37.86 ± 3.30	$33.53 \pm 2.51^*$
hemoglobin(g/dl)	16.13 ± 1.28	16.54 ± 2.48
reticulocytes (%)	5.21 ± 2.31	5.41 ± 2.36
S. bilitubin(mg/dl)	2.67 ± 1.63	2.67 ± 0.64
carboxyhemoglobin (%)	5.05 ± 1.88	6.22 ± 2.85

value represent mean \pm 2SD

*($p < 0.05$)

유의한 증가를 나타내었다($p < 0.05$). 두군간의 CoHb차이의 비와 Bilirubin차이의 비 사이에는 유의성 있는 관계를 나타냈으나 Reticulocyte와 Hemoglobin의 차이의 비 사이에는 상관관계를 나타내지 않았다(Table 2).

미숙아에서 제대혈과 생후 3일째의 Hemoglobin, Reticulocyte, S. Bilirubin치와 CoHb치를 비교하여 보면 Hemoglobin은 각각 16.54 ± 2.47 (g/dl), 15.31 ± 1.11 (g/dl), Reticulocyte는 각각 $5.41 \sim 2.36$ (%), 10.03 ± 3.77 (%), S. Bilirubin은 각각 2.67 ± 0.64 (mg/dl), 11.96 ± 2.65 (mg/dl), CoHb은 각각 6.22 ± 2.85 (%), 9.24 ± 2.34 (%)로 Hemoglobin은 유의한 감소를, Reticulocyte, S. Bilirubin 및 CoHb은 유의한 증가를 나타내었다. 미숙아에서 제대혈과 생후 3일째의 CoHb치 변화의 비와 bilirubin치의 변화 사이에는 통계적 유의성이 있었으나 Hemoglobin이나 Reticulocyte치의 변화와는 상관성이 없었다(Table 3).

만삭아를 생후 3일째의 S. Bilirubin치에 따라 3군으로 분류하여 Hemoglobin, Reticulocyte와 CoHb치를 비교 하였을때 S. Bilirubin치가 가장 높았던 III군이 I군에 비하여 Hemoglobin이 낮았고 Reticulocyte와 CoHb치가 높았으나 대상아수가 적어 통계적 유의성은 나타낼 수 없었다(Table 4).

생후 6일째에 만삭아와 미숙아에 S. Bilirubin과

Table 2. Consecutive fullterm baby results on the cord and 3rd day blood samples

	n = 30	cord blood	3rd day
Hemoglobin(g/dl)	16.13 ± 1.28	$15.07 \pm 1.69^*$	
Reticulocytes (%)	5.21 ± 2.31	$8.69 \pm 2.95^*$	
S.Bilirubin(mg/dl)	2.67 ± 1.63	$7.39 \pm 2.86^*$	
Carboxyhemoglobin (%)	5.05 ± 1.88	$7.02 \pm 2.02^*$	

value represent mean \pm 2SD

*($p < 0.05$)

Table 3. Consecutive preterm baby results on the cord and 3rd day blood samples

	n = 30	cord blood	3rd day
Hemoglobin(g/dl)	16.54 ± 2.47	$15.31 \pm 1.11^*$	
Reticulocytes (%)	5.41 ± 2.36	$10.03 \pm 3.79^*$	
S.Bilirubin(mg/dl)	2.67 ± 0.64	$11.96 \pm 2.65^*$	
Carboxyhemoglobin (%)	6.22 ± 2.85	$9.24 \pm 2.34^*$	

value represent mean \pm 2SD

*($p < 0.05$)

Table 4. Consecutive fullterm baby relationship between 3rd day serum bilirubin levels and other indices of hemolysis

G. according to 3rd day S.Bilirubin	No. of case	Hgb		retl		Bb		car.Hgb	
		cord	3rd	cord	3rd	cord	3rd	cord	3rd
Group I (0~5)	10	17.07 ± 0.89	15.27 ± 1.23	4.30 ± 1.49	7.67 ± 2.00	2.27 ± 0.46	4.33 ± 0.17	4.20 ± 1.66	4.13 ± 1.04
Group II (5.1~10)	15	15.92 ± 1.22	14.82 ± 1.72	4.72 ± 2.01	7.92 ± 2.77	2.81 ± 1.82	10.36 ± 1.06	5.04 ± 1.84	6.82 ± 2.15
Group III (10.1~)	5	15.45 ± 1.55	14.41 ± 0.20	7.65 ± 3.35	10.00 ± 4.60	3.10 ± 0.40	14.25 ± 1.85	6.45 ± 1.65	7.05 ± 1.25

Table 5. Relationship between 3rd day CO-Hgb and bilirubin levels

	Term baby		Preterm baby	
	NO.	Mean Bb.	NO.	Mean Bb.
low CO-Hgb (<mean)	13	5.36± 1.20	8	7.42± 0.75
high CO-Hgb(>mean)	17	8.46± 2.03*	12	9.89± 2.75*

value represent mean± 2SD

*(p<0.05)

Table 6. Results on the cord and 3rd, 6th day blood samples, preterm and term baby

	cord		3rd		6th	
	term	preterm	term	preterm	term	preterm
Hgb(g/dl)	16.13 ± 1.28	16.54 ± 2.47	15.07 ± 1.69	15.31 ± 1.11	13.98 ± 1.46	13.03 ± 1.77
Reti(%)	5.21 ± 2.31	5.41 ± 2.35	8.69 ± 2.95	10.03 ± 3.79	1.78 ± 1.06	2.81 ± 2.56
S.Bil(mg/dl)	2.67 ± 1.63	2.67 ± 0.64	7.39 ± 2.86	8.96 ± 2.65*	6.01 ± 2.77	8.91 ± 2.19
CO-Hgb(%)	5.05 ± 1.88	6.22 ± 2.85	7.02 ± 2.01	9.24 ± 2.34*	6.92 ± 2.17	8.82 ± 2.35

value represent mean± 2SD

*(p<0.05)

CoHb치 사이에서는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

고 안

신생아 황달의 원인적 요소는 첫째, 용혈에 의한 bilirubin생산 둘째, 간장의 청소율 저하 및 셋째, 순환(enterohepatic circulation)의 증가로 요약할 수 있다²⁾³⁾⁴⁾.

태아모체간 혈액형 부적합증, 선천성적혈구결손증, 간장에서의 bilirubin 제거능력의 결여등의 원인이 분명한 경우를 제외한, 약간의 용혈이 증가되어 있는 경우에는 용혈의 지표로 삼을수 있는

Hemoglobin, Retiulocyte Count등이 별도로이 되지 않는다.

Heme에서 bilirubin으로 전환되는 동안 만들어지는 일산화탄소가 용혈의 예민한 지표가 될 수 있는데 Hemoglobin의 탈락으로 발생하는 이화작용은 일산화탄소의 유일한 endogenous source이다. 이렇게 형성된 일산화탄소는 CoHb의 형태로 이송되어 폐장에서 정량적으로 제거된다. 흡연이나 환경적 오염등의 일산화탄소에 대한 노출이 없는 경우에 폐기능이 정상인 사람에서는 혈액내의 Hemoglobin치는 일산화탄소의 생성도와 좋은 상관성을 나타낸다⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾.

신생아에서 용혈의 증가를 알아낼 수 있는 방

법으로 일산화탄소를 측정하거나 CoHb치를 이용하는 방법은 이미 확립되어 있다.¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾.

Fallstorm¹⁰⁾은 제대혈의 Hemoglobin을 이용하여 신생아용혈성질환을 진단할 수 있고 더우기 출생 직후의 CoHb%로 교환수혈 여부를 예견할 수 있었다고 보고 하였다.

본연구에서는 inherent independent variability로 분류되었던 비특이성 신생아황달의 경우에도 CoHb과 S. Bilirubin사이에 의의있는 상관성을 얻을 수 있었을뿐 아니라 건강한 신생아에서 bilirubin생산을 까지도 산출이 가능함을 나타내었다.

제대혈과 생후 3일째의 CoHb 및 reticulocyte의 유의한 상관성은 자궁내에서의 Hemoglobin 이화작용을 반영하는 것으로 생각할 수 있다.

본연구 결과에서 제대혈과 생후 3일째 및 6일째의 신생아의 Hemoglobin농도가 S.Bilirubin이나 CoHb과의 상관성의 결여는 생후 Hemoglobin치가 용혈의 좋은 지표가 되지 못할뿐 아니라 Hemoglobin치에는 생후에 여러가지 변화적 요소가 작용함을 시사한다고 할 수 있겠다.

비특이성 신생아황달의 분포는 bilirubin 생성률과 제거율 사이의 상호작용에서 얻어 지는데 본연구 결과에서 보면 CoHb치에 대한 결과는 bilirubin생성에 관한 부분으로 볼 수 있고 이것으로 적혈구 탈락의 원인이 분명치 않은 정상만삭아의 Hemoglobin에서 일어나는 이화작용을 신생아황달의 정도를 결정짓는 주역할을 한다고 할 수 있겠다. 또한 이런 경우의 용혈현상은 주산기 내지는 생후 며칠 사이에 국한되어 발생하는 것과 같은데 그이유는 신생아기를 지난 영아들에서는 이런 비특이성황달을 관찰할 수 없기 때문이다.

본 연구에서도 생후 3일째의 일산화탄소의 생성이 활발한데 비하여 생후 6일째는 이미 유의성 있는 증가를 보이지 않았는바 이에대한 확실한 결론을 얻기 위해서는 생후의 더 긴 기간에 걸친 연구 관찰이 뒤따라야 할 것으로 생각된다. 이런 현상이 주산기에서 신생아 초기에 일어날 수 있는 기전으로 Vest¹⁹⁾는 일산화탄소의 증가는 비효율적인 조혈이 활발히 일어 날때 발생하며 이는 성숙한 적혈구가 아닌 약한(fragile) 적혈구의 탈락에서 일어난다고 설명하였다. 이에 대한 반론을 제기하기 위해서는

즉 일산화탄소의 근원이 성숙된 적혈구에서 유래된 haemoglobin이라는 것을 밝히기 위해 황달이 있는 신생아에서 오래된(aged) 적혈구의 많은 존재와 대사적으로 오래된 태아 적혈구의 취약성의 증가를 증명할 수 있어야 한다.

미숙아에서의 심한 황달이 발생하는 원인을 미숙아에서는 적혈구의 Life span이 짧고²⁰⁾ “early labelled” bilirubin¹⁹⁾의 양이 많음으로 설명하였고 Kandall¹⁵⁾은 Comeetes CoHb치를 이용한 방법으로 확인하였다. 본 연구 결과에서는 미숙아에서 만삭아와 유사한 결과를 나타냈을뿐 이 두군 사이의 유의한 차이는 없었는데 이 이유는 32주 미만의 대상아와 심한 황달을 나타낸 경우가 포함되지 않은 결과라 생각된다.

결론적으로 본연구 결과와 문헌을 고찰하여 볼때 비특이성황달의 원인 및 정도를 나타내는 지표로서 CoHb치는 임상적, 이론적 도구로 사용할 수 있는 한방법이라고 할 수 있다.

결 론

1) 비특이성 신생아 황달이 있는 정상 만삭아에서 제대혈과 생후 3일째의 검사치 사이에는 Carboxyhaemoglobin, Reticulocyte, Hemoglobin 및 Bilirubin치 사이에 유의한 상관성을 나타내었고($p < 0.005$) 생후 3일째의 Carboxyhaemoglobin과의 비교에서는 bilirubin치만이 유의성을 나타내었다($p < 0.005$).

2) 미숙아와 만삭아 사이의 유의성을 찾을수 없었다.

3) 제대혈과 생후 3일째 사이에도 모든 검사치에 유의한 변화를 보였으나 생후 6일째의 검사치와는 상관성을 나타내지 않았다.

결론적으로 만삭아와 미숙아 모두에서 비특이성 황달의 원인 및 정도를 나타내는 지표로 carboxyhaemoglobin치가 가장 유용하다고 볼 수 있으며 이는 주산기에 더욱 효과적인 방법으로 생각된다.

References

- 1) Ludwig GD, Blackemone WS and Drabkin DL : Pro-

- duction of carbon monoxide in bile pigment by haemin oxidation. Biochem J* 1957 : 66 : 38
- 2) Areas JM : *The pathogenesis of "physiologic" jaundice of the newborn : Are-evaluation. Birth Defect : Original Article Series VI* : 1970 : 55
 - 3) Maisels MJ : *Bilirubin : on understanding and influencing its metabolism in the newborn infant. Pediat Clin N Amer* 1972 : 19 : 447
 - 4) Valaes T : *Bilirubin and red cell metabolism in relation to neonatal jaundice. Postgrad Med J* 1969 : 45 : 86
 - 5) Conburn RF, Foster RE and Kane PB : *consideration of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. J Clin Invest* 1965 : 44 : 1899
 - 6) Conburn RF, Williams WJ and Kahn SB : *Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia. J Clin Invest* 1966 : 45-460
 - 7) Engstedt L : *Endogenous formation of carbon monoxide in newborn infants, II. Rh hemolytic disease of the newborn. Acta Paediatr Scand* 1967 : 56 : 365
 - 8) Fallstrom SP : *Endogenous formation of carbon monoxide in newborn infants, IV. on the relation between the blood carboxyhaemoglobin concentration and pulmonary elimination of carbon monoxide. Acta Paediatr Scand* 1968 : 57 : 321
 - 9) Fallstrom SP : *Endogenous formation of carbon monoxide in newborn infants. Acta Paediatr Scand* 1968 : 57 : 487
 - 10) Fallstrom SP : *Endogenous formation of carbon monoxide in full-term newborn infants. Acta Paediatr Scand, suppl* 1969 : 189 : 1
 - 11) Alden ER, Lynch SR and Wennberg RP : *Carbonhemoglobin determination in evaluating neonatal jaundice. Am J Dis Child* 1974 : 127 : 214
 - 12) Bjure J and Fallstrom SP : *Endogenous formation of carbon monoxide in newborn infants. J Nonicteric and Icteric Infants*
 - 13) Fallstrom SP and Bjure S : *Endogenous formation of carbon monoxide in newborn infants. II. Rh hemolytic disease of the newborn. Arch Paediatr Scand* 1968 : 57 : 137
 - 14) Fallstrom SP and Bjure S : *Endogenous formation of carbon monoxide in newborn infants. III. ABO incompatibility. Acta Paediatr Scand* 1968 : 57 : 137
 - 15) Kandall SR, Landaw SA and Thaler MM : *Corrected carboxyhemoglobin (COHb). A sensitive index of hemolysis in jaundiced newborn (NB). Paediatr Res* 1973 : 7 : 356
 - 16) Maisels MJ, Pathak A, Nelson NM, Natham DG and Smith CA : *Endogenous production of carbon monoxide in normal and erythroblastotic newborn infants. J Clin Invest* 1971 : 50 : 1
 - 17) Oski FA and Altman AA : *Carboxyhemoglobin levels in hemolytic disease of the newborn. J Pediatr* 1962 : 61 : 709
 - 18) Wranne L : *Studies on erythro-kinetics in infancy. VII. Quantitative estimation of the haemoglobin catabolism by carbon monoxide technique in young infants. Acta Paediatr Scand* 1967 : 56 : 381
 - 19) Vest MF : *Studies in Haemoglobin breakdown and incorporation of (15N) glycine into haem and bile pigment in the newborn, In IAD Bouchier and BH Billing (eds) : Bilirubin Metabolism Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1967*