

## Differences in Cerebral Tissue Oxygenation in Preterm Neonates Receiving Adult or Cord Blood Red Blood Cell Transfusions

成人または臍帯血由来の赤血球輸血を受けた早産児における脳組織酸素化の相違

Pellegrino C, Papacci P, Beccia F, et al. JAMA Netw Open. 2023;6(11):e2341643. PMID: 37934499

早産児に対する輸血療法においては、早産児の主要な合併症である未熟児網膜症（retinopathy of prematurity：ROP）や気管支肺異形成、および壊死性腸炎や神経学的後遺症との関連について十分な検証結果は得られていない。これまで赤血球輸血群と非輸血群での比較研究では、臨床情報の十分な解析が困難であった。また、早産児では活性酸素への脆弱性の関与も指摘されている。

一方、未熟児貧血の早産児に赤血球輸血を繰り返し行くと、児の胎児ヘモグロビン（HbF）は減少し、酸素親和性の低い成人ヘモグロビン（HbA）が増加するが、HbFの減少はROPの高い発生率と関連することが報告されている。本研究は成人献血由来の赤血球製剤（A-RBC）または同種臍帯血（cord blood, CB）由来の赤血球製剤（CB-RBC）の輸血による脳組織の酸素化指標の変動を比較研究することで、酸素親和性の異なる HbA と HbF が早産児の脳組織酸素化に与える影響を検討した単施設での前向きコホート研究である。遂行中の多施設共同無作為化二重盲検比較試験である「超早産児の重症 ROP 発症に対する臍帯血赤血球輸血の評価研究（BORN study）」[Teofili L, et. al. Trials. 2022;23:1010. PMID: 36514106]の補助的な研究として行われた。

在胎 24 週以上 28 週未満の早産児を対象として、輸血療法時の赤血球輸血製剤を A-RBC 投与群と CB-RBC 投与群に無作為に割り付けた。輸血療法が必要と判断して血液製剤をオーダーした時点から輸血中および輸血終了後 24 時間まで、脳近赤外分光法（near-infrared spectroscopy, NIRS）を用いて脳組織の酸素化指標を測定することで、早産児の輸血療法が脳の酸素化に与える影響を経時的に評価した。

脳の酸素化指標として脳局所酸素飽和度（cerebral regional oxygen saturation, crSO<sub>2</sub>）と脳組織酸素摂取率（cerebral fractional tissue oxygen extraction, cFTOE）を用いた。また、臨床情報のほか、輸血時の脳の血行動態および酸素化に影響を与える可能性のある因子として、月経後年齢、体重、吸気酸素濃度、呼吸換気サポートの種類、乳酸値、Hb 値、Hct 値、および HbF 値、血行動態的に有意な動脈管開存症、脳室内出血の有無、前大脳動脈の抵抗指数（resistance index, RI）の変動も評価した。

無作為化された新生児 23 例中、17 例（男児 11 例 [64.7%]、出生時在胎週数の中央値 25.6 週[四分位範囲; 25.3-26.1 週]）、出生体重中央値 840g [四分位範囲;580-900g]）への 42 回の輸血療法（A-RBC 22 回, CB-RBC 20 回）について NIRS による評価を行った。CB-RBC 輸血後の全体的な crSO<sub>2</sub> の共変量調整平均値は、A-RBC 輸血後よりも 5.27% 低く（95%信頼区間;1.20%-9.34%；P = 0.01）、CB-RBC 輸血後の cFTOE は、A-RBC 輸血後よりも 6.18% 高かった（95%信頼区間 CI、1.66%-10.69%；P = 0.009）。

このコホート研究の結果から、HbA が早産児の脳組織における酸素への過剰曝露と関連している可能性が示唆された。網膜への不適切な酸素曝露は、網膜の血管成長の停止による ROP 発症

の重要な理由として長い間認識されてきた。今回の結果はこれまで報告された低 HbF と高 ROP 発生率のリスクとの関連を説明できる可能性がある。また、在胎週数が 28 週未満の超早産児における赤血球輸血療法では、CB-RBC を用いることで脳組織を酸素への過剰曝露から保護できる可能性があることも示唆された。

本邦では、早産児の未熟児貧血予防および新生児蘇生を目的とした胎盤輸血として単回臍帯ミルキングが推奨されている。しかし、出生時の胎盤輸血によって回数は減少したものの、出生後の貧血に対する輸血療法としては、成人由来の赤血球輸血に多くを頼らざるを得ない。臍帯血由来の赤血球製剤に関する安全性に関して、我々の教室では臍帯血から mannitol-adenine-phosphate (MAP) 保存液添加赤血球を作製し長期保存に伴う安全性について検討した結果、採取後 4 週間まで成人血との間に品質に有意差がなかったことを報告している。成人血の HbA 主体の同種血輸血と比較してより生理的で、輸血後副作用の軽減が期待できる同種臍帯血赤血球輸血の確立のためには、更なる基礎研究および大規模な臨床研究が望まれる。

(2023 年 12 月 文責：幹事・評議員 川口千晴)