

Fetal haemoglobin and oxygen requirement in preterm infants: an observational study.

Ulinder T, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2024; 0: F1–F6

胎児型ヘモグロビンと酸素需要: 早産児における観察研究

背景と目的: 早産児では胎児型ヘモグロビン(HbF)が出生後急速に成人型ヘモグロビン(HbA)へと置換される。HbFは酸素に対する親和性が高く、胎内の低酸素環境下における胎児のガス交換を担う重要な役割を果たすが、出生後の輸血などにより血中のHbAの割合が急増すると、HbFの生理的役割が損なわれる。特にNICUに入院する在胎30週未満の早産児では、頻回な採血と輸血によりHbFの割合が急激に低下するとされている。HbFの減少は、未熟な肺が酸化ストレスにさらされやすくなる要因となる可能性があり、気管支肺異形成症(bronchopulmonary dysplasia: BPD)や未熟児網膜症(retinopathy of prematurity: ROP)などの疾患との関連が指摘されてきた。本研究の目的は、HbF濃度と酸素需要(吸入酸素濃度 [fraction of inspiratory oxygen: FiO_2]および肺胞-動脈酸素較差 [alveolar-arterial gradient: A-a gradient])との関連性を明らかにし、HbFの低下が早産児における肺障害や慢性肺疾患の一因となる可能性を評価することである。特に、生後早期のHbFの急速な低下が、酸化ストレスと炎症を誘発する因子となり、BPDの発症に影響を与えるかを検討した。

方法: 本研究は2009年から2015年にかけて、スウェーデン・Skåne大学病院NICUにおいて実施された後ろ向き観察研究である。在胎30週未満で出生した新生児440例を対象とし、対象児から取得された10,015件の動脈血液ガス分析データを解析対象とした。HbF濃度、 FiO_2 、A-a gradient、 SaO_2 、pH、 pCO_2 、性別、出生時在胎週数、日齢といった臨床指標を収集し、統計モデルにより交絡因子を調整しつつ関連性を評価した。

結果: 早産児では血中HbF濃度が低いほど、 FiO_2 およびA-a gradientが有意に上昇することが明らかになった。この関係はpHや pCO_2 、在胎週数、性別、日齢などの交絡因子を考慮しても保持されていた。特に、生後3日以降から酸素需要の上昇が顕著で生後7日にその相関が最も強く認められた。血中HbF濃度が高い児では、肺胞内の酸素曝露が抑えられ、酸化ストレスのリスクが低減されている可能性が示唆された。なお、 SaO_2 との関連性は統計的に有意ではなく、パルスオキシメトリによる測定誤差による影響は限定的であると考えられた。

考察: HbFが持つ高い酸素親和性は、肺胞レベルでの酸素曝露を抑制し、早産児の肺における酸素毒性を防ぐ働きがあると考えられる。しかし、HbFのHbAへの置換が進むことで酸素の動脈血への移行効率が低下し、より高濃度の酸素投与が必要となる。肺胞での酸素過剰曝露は、活性酸素種の産生と炎症反応の亢進につながり、肺胞構造の破壊を引き起こし、BPDの発症を誘導する可能性がある。特に本研究で観察されたA-a gradientの上昇は、肺胞ガス交換の障害、すなわち早期肺障害の客観的指標と考えられる。単施設の後ろ向きデザインであること、人工呼吸器設定や換気モードの調整が行えなかったことが本研究の限界として挙げられるが、解析に用いた症例数と血液ガス件数は極めて多く、結果の信頼性は高いといえる。

結論: 本研究は、在胎30週未満で出生した早産児において、血中HbF濃度の低下が酸素需要の上昇と独立して関連し、BPDの発症に関与する可能性を示唆した。血中のHbF濃度を保持することで、肺胞内酸素曝露を抑制し、酸化ストレスから未熟肺を守る介入が可能であることが示された。

感想と私見: 現在、微量採血によってHbFの喪失を減少させることが、早産児の予後に与える影響を検証する多施設無作為化介入試験が進行中とのことで、結果に期待したい。血液ガス分析器の機種によってはHbF値が測定できるため、その割合に応じてTarget SpO₂設定を行うことで早産児の肺胞における酸素需要の低減、ひいてはBPDの発症を抑制出来る可能性もあるのではと考えられた。

また、もし臍帯血を体重1kgあたり10ml程度無菌的に採取出来るのであれば、それを生後3日目-7日目に返血することで、HbAの輸血が回避出来、酸素需要の遞減が図れる可能性もあるかもしれない。

(2025年5月 文責: 幹事 北東 功)