

英語	日本語
<p>Oxygen and carbon dioxide targets in pediatric patients with return of spontaneous circulation after cardiac arrest (PLS): Systematic Review</p>	<p>心停止後自己心拍再開した小児患者における酸素と二酸化炭素の目標値(PLS): システマティックレビュー</p>
<p>Citation <i>Berg KM, Holmberg M, Nicholson T, Nolan J, Reynolds J, Schexnayder S, Nation K, Soar J, on behalf of the International Liaison Committee on Resuscitation Advanced Life Support and Paediatric Task Forces. Oxygenation and Ventilation Targets in Adults and Children with Return of Spontaneous Circulation after Cardiac Arrest, Consensus on Science with Treatment Recommendations; 3 January 2020 Available from: http://ilcor.org (http://ilcor.org)</i></p>	
<p>Methodological Preamble and Link to Published Systematic Review The continuous evidence evaluation process for the production of Consensus on Science with Treatment Recommendations (CoSTR) started with a systematic review of oxygen and carbon dioxide targets in adults and children with return of spontaneous circulation (ROSC) after cardiac arrest (Holmberg et al, 2020, PROSPERO registration number pending, registered on September 24, 2019) conducted by the designated Expert Systematic Reviewer and Systematic Reviewer mentee, with involvement of clinical content experts from the Advanced Life Support and Paediatric task forces. Evidence for adult and paediatric literature was sought and considered by the Advanced Life Support Task Force and the Paediatric Task Force groups respectively. All data found were taken into account when formulating the Treatment Recommendations. This CoSTR focuses on the evidence at it applies to paediatric patients.</p>	<p>方法論の前文と公開されたシステマティックレビューとの関連 CoSTR を作成するための一連のエビデンス評価プロセスは、指定されたシステマティックレビュー専門家とその助言の下に実施され、心停止後自己心拍再開(ROSC)した成人および小児における酸素と二酸化炭素の目標値に関するシステマティックレビュー (Holmberg et al 2020 PROSPERO 登録番号保留中, 2019年9月24日に登録)で開始された。この作業には、二次救命処置特別委員会と小児特別委員会の臨床専門家も関与した。成人および小児領域の文献に関するエビデンスが検索され、二次救命処置特別委員会と小児特別委員会それぞれが検討した。これらの集められたすべてのデータは、推奨と提案を策定する際に考慮された。この CoSTR は小児患者に適用されるエビデンスに焦点をあてている。</p>
<p>PICOST (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Designs, and Time Frame)</p>	<p>PICOST(Population:患者 (傷病者) ,Intervention:介入, Comparator:比較対照, Outcome:アウトカム, Study Designs and Timeframe : 研究デザインと検索期間もしくは検索日)</p>
<p>Population: Unresponsive children with sustained return of spontaneous circulation (ROSC) after cardiac arrest in any setting. Intervention: A ventilation strategy targeting specific SpO₂, PaO₂, and/or PaCO₂ targets.</p>	<p>患者 (傷病者) : あらゆる状況での心停止後 ROSC した反応のない小児 介入 : 特定の SpO₂, PaO₂, および/または PaCO₂ の目標値を設定した換気戦略</p>

<p>Comparators: Treatment without specific targets or with an alternate target to the intervention.</p>	<p>比較対照: 特定の目標値を設定しない、もしくは介入への代替指標を用いた治療</p>
<p>Outcomes: Clinical outcome including survival/survival with a favorable neurological outcome at hospital discharge/30 days, and survival/survival with a favorable neurological outcome after hospital discharge/30 days (e.g. 90 days, 180 days, 1 year).</p>	<p>アウトカム: 退院時/30日後における生存もしくは良好な神経学的アウトカムを伴う生存と、退院後/30日(例えば90日、180日、1年など)における生存もしくは良好な神経学的アウトカムを伴う生存を含む臨床的アウトカム</p>
<p>Study designs: Randomized trials, non-randomized controlled trials, and observational studies (cohort studies and case-control studies) with a control group (i.e. patients treated with no specific SpO₂, PaO₂, and/or PaCO₂ targets or an alternative target to the intervention) will be included. Animal studies, ecological studies, case series, case reports, reviews, abstracts, editorials, comments, and letters to the editor will not be included. There were no limitations on publication period or study language, as long as there is an English abstract. The population includes patients suffering from IHCA or OHCA of any origin. Unpublished studies (e.g., conference abstracts, trial protocols) were excluded. The cited systematic review was done without age restriction, and the evidence from adult studies (generally defined as >16 or 18) is included here.</p>	<p>研究デザイン: ランダム化試験、非ランダム化比較試験、および対照群(すなわち、特定の SpO₂, PaO₂, および/または PaCO₂ の目標値を設定せずに治療された患者群、もしくは介入への代替指標を用いた治療を受けた患者群)を伴った観察研究(コホート研究と症例対照研究)が含まれた。動物研究、生態学的研究、症例集積研究、症例報告、レビュー、要約、論説、論評、編集者への手紙は含まれなかった。英語の抄録がある限り、出版された期間や言語については制限を設けなかった。対象となる患者集団には、あらゆる原因による院内心停止もしくは院外心停止の患者が含まれた。出版されていない研究(例えば会議の要約や試験プロトコルなど)は除外された。引用されたシステマティックレビューは年齢制限なしで行われており、成人の研究によるエビデンス(一般的に16歳もしくは18歳をこえると定義される)が含まれている。</p>
<p>Timeframe: All years and all languages were included. Literature search updated to August 22, 2019. PROSPERO Registration (registered Sept 24, 2019. Final registration number pending) NOTE FOR RISK OF BIAS: In most cases bias was assessed per comparison rather than per outcome, since there were no meaningful differences in bias across outcomes. In cases where differences in risk of bias existed between outcomes this was noted. In studies that looked at both survival and survival with favorable neurologic outcome and outcome assessors were not blinded, for example, risk of bias was assessed separately for each outcome as good neurologic outcome is more susceptible to bias.</p>	<p>検索日: 全ての年と全ての言語が含まれた。論文検索は2019年8月22日まで更新された。PROSPERO登録(2019年9月24日登録、最終登録番号は保留中) バイアスのリスクについての注意: ほとんどの場合、アウトカムバイアスの違いはめだたなかったため、アウトカムごとではなく比較ごとにバイアスが評価された。アウトカム間でバイアスのリスクの違いが存在する場合には、その点が留意された。例えば、生存と良好な神経学的アウトカムを伴う生存の両方を見た研究において、アウトカムを判断する評価担当者が盲検化されていなかった場合、良好な神経学的アウトカムはバイアスの影響を受けや</p>

	すいため、バイアスのリスクはそれぞれのアウトカムごとに個別に評価された。
Consensus on Science	科学的なコンセンサス
<p>Oxygen targets: We identified no paediatric randomized trials on this topic, and two observational studies since the prior review {Van ZelleM 2015, Lopez-Herce 2014}. One of these {Lopez-Herce 2014} was deemed at critical risk of bias due to the lack of adjustment for cardiac arrest characteristics, and thus interpretation of these results is severely limited. Within these limitations, this study included 253 patients and found no association between hyperoxemia and clinical outcomes in adjusted analyses (numeric adjusted results not reported). Of all studies identified, only three pediatric studies {Del Castillo 2012 1456, Bennet 2013 1534, Van ZelleM 2015 150}, including a total of 618 patients, were deemed to have only serious risk of bias, and within these only adjusted results were considered.</p>	<p>酸素の目標値： この主題に関する小児のランダム化試験はなく、前回のレビュー以降に2つの観察研究(Van ZelleM 2015, Lopez-Herce 2014)が見つかった。そのうちの1つ(Lopez-Herce 2014)は、心停止の性質について調整されていないため重大なバイアスのリスクが存在すると思われ、これらの結果の判定は非常に厳しく制限されている。これらの制限の下、この研究には253人の患者が含まれ、調整された解析では(数値の調整結果は報告されていない)、高酸素血症と臨床アウトカムには関連はみられなかった。確認されたすべての研究のうち、合計618人の患者を含む3つの小児研究(Del Castillo 2012 1456, Bennet 2013 1534, Van ZelleM 2015 150)のみが深刻なバイアスのリスクを有していると思われ、この中の調整された結果のみが検討された。</p>
<p>For the critical outcome of survival to hospital discharge with good neurologic outcome, we identified one observational study of 153 pediatric patients with ROSC after cardiac arrest in any setting {Bennett 2013 1534} providing very low-certainty evidence (downgraded for indirectness, imprecision, and risk of bias) comparing hyperoxemia to no hyperoxemia and finding no benefit (OR 1.02 [95% CI 0.46 to 2.27], 5 more per 1,000 [95% CI from 170 fewer to 202 more]).</p>	<p>重大なアウトカムとしての良好な神経学的アウトカムを伴う生存退院率について、あらゆる状況で心停止後にROSCした153人の小児患者についての1つの観察研究(Bennett 2013 1534)が確認され、非常に低い確実性のエビデンス(非直接性、不精確さ、バイアスのリスクによるダウングレード)ではあるが、高酸素血症と非高酸素血症を比較し有益性が認められない(オッズ比 1.02 [95% CI 0.46, 2.27], 1000人あたり5人[95% CI -170, 202]多い)ことが示された。</p>
<p>For the critical outcome of survival to hospital discharge, we identified one observational study of 164 pediatric patients with ROSC after IHCA {del Castillo 2012 1456} providing very low-certainty evidence (downgraded for indirectness, imprecision, and very serious risk of bias) comparing hyperoxemia and normoxemia and finding no benefit,</p>	<p>重大なアウトカムとしての生存退院率について、院内心停止後にROSCした164人の小児患者についての1つの観察研究(del Castillo 2012 1456)が確認され、非常に低い確実性のエビデンス(非直接性、不精確さ、非常に深刻なバイアスのリスクによるダウン</p>

<p>although numeric results of adjusted analyses were not reported. We identified a second study of 200 pediatric patients with ROSC after cardiac arrest in any setting {Van Zelle 2015 150} providing very-low certainty evidence (downgraded for indirectness, imprecision, and serious risk of bias) showing no association between post-ROSC $pO_2 > 200 \text{ mmHg}$ and outcome (OR 0.81; 95% CI, 0.41–1.59, absolute risk difference not calculable as survival in normoxemia group not reported).</p>	<p>グレード)かつ、調整された解析の数値結果は報告されていなかったが、高酸素血症と正常酸素血症を比較し有益性が認められないことが示された。次に確認された、あらゆる状況で心停止後に ROSC した 200 人の小児患者についての研究 (Van Zelle 2015 150) では、非常に低い確実性のエビデンス(非直接性、不精確さ、深刻なバイアスのリスクによるダウングレード)があり、ROSC 後の $pO_2 > 200 \text{ mmHg}$ とアウトカムに関連性は認められないことが示された (オッズ比 0.81 [95% CI 0.41, 1.59], 正常酸素血症群の生存率が報告されていないため、絶対リスク差は計算できない)。</p>
<p>One larger registry-based study {Ferguson 2012 335} did find that hyperoxemia was associated with higher mortality when compared to normoxemia, but although this study was much larger than the others, it was deemed at critical risk of bias. Factors that increased the concern about bias were the lack of adjustment for cardiac arrest characteristics (increasing the risk of confounding) and the exclusion of 31% of all eligible patients due to lack of an arterial blood gas within one hour of ROSC, (increasing selection bias as patients without an arterial blood gas are likely disproportionately normoxemic or hyperoxemic). Furthermore, the use of pO_2^{-1} and pO_2^{-2} as exposure variables, rather than pO_2 itself, is unique to this study, making it difficult to compare with other studies.</p>	<p>正常酸素血症と比較して、高酸素血症は死亡率の上昇と相関することが、1 件の大規模レジストリ研究で示された (Ferguson 2012 335)。しかしながら、この研究はその他の研究よりも規模ははるかに大きいものの、重大なバイアスのリスクがあると思われる。バイアスの懸念を強める要因は、心停止の性質が調整されていないこと (交絡リスクが高まる) と、ROSC 後 1 時間以内に動脈血ガスが採取されていないという理由で全対象患者のうち 31% が除外されたこと (動脈血ガスが採取されなかった患者では正常酸素レベルと高酸素血症の割合が均等でない可能性があるため、選択バイアスが高まる) である。さらに、この研究に独特なこととして、pO_2 そのものではなく pO_2^{-1} や pO_2^{-2} を曝露変数として使用しており、他の研究との比較が困難である。</p>
<p>Carbon dioxide targets: We identified no paediatric randomized trials on this topic. Two observational studies were identified {Del Castillo 2012, Lopez-Herce 2014}, one of which was published since the prior CoSTR {Lopez-Herce 2014}. Only adjusted results from these studies were considered. One study {Del Castillo 2012} including 223 patients provided very low certainty evidence (downgraded for risk of bias and indirectness) that both hypocapnia after ROSC (OR 2.71 [95% CI 1.04–7.05], 242 more</p>	<p>二酸化炭素の目標値： この主題に関する小児の無作為化研究は見つからなかった。観察研究は 2 件見付き (Del Castillo 2012, Lopez-Herce 2014)、そのうち 1 件は前回の CoSTR 以後に出版されたものであった (Lopez-Herce 2014)。これらの研究で導かれた調整後の結果のみを検討した。223 名の患者からなる一方の研究 (Del Castillo 2012) によると、ROSC 後の低二酸化炭素血症 (オッズ比 2.71 [95% CI 1.04, 7.05], 1000</p>

<p>per 1,000 [95% CI from 9 more to 446 more])) and hypercapnia after ROSC (OR: 3.27 [95% CI 1.62–6.61], 286 more per 1,000 [95% CI from 114 more to 423 more]) were associated with hospital mortality. The one study published since the prior review {Lopez-Herce 2014} was deemed at critical risk of bias due to lack of adjustment for cardiac arrest characteristics. Within these limitations, this study included 253 patients and found that both hypocapnia (OR 2.62 [95% CI 1.08-6.4], 233 more per 1,000 [95% CI from 17 more to 429 more]) and hypercapnia (OR 2.0 [95% CI 1.01-3.97], 166 more per 1,000 [95%CI from 2 more to 332 more]) one hour after ROSC were associated with hospital mortality, when compared to normocapnia after ROSC. The available evidence on the effect of hypercapnia or hypocapnia in adults is inconsistent, with the randomized trials done to-date showing no effect.</p>	<p>人あたり 242 人 多い[95% CI 9, 446])と高二酸化炭素血症(オッズ比: 3.27 [95% CI 1.62, 6.61], 1000 人あたり 286 人多い [95% CI 114, 423])はいずれも院内死亡に関連していたが、エビデンスの確実性は非常に低かった (バイアスのリスクと非直接性のためダウングレード)。前回のレビュー以後に出版されたもう一方の研究 (Lopez-Herce 2014)は心停止の性質が調整されておらず、重大なバイアスのリスクがあると思われた。そのような制約のある中で、この研究には253名の患者が組み入れられており、ROSC後の正常二酸化炭素血症と比較すると、ROSC 1時間後の低二酸化炭素血症(オッズ比 2.62 [95% CI 1.08-6.4], 1000 人あたり 233 人多い[95% CI 17, 429])と高二酸化炭素血症(オッズ比 2.0 [95% CI 1.01-3.97], 1000 人あたり 166 人多く [95%CI 2, 332])はいずれも院内死亡と関連することが示された。成人における高二酸化炭素血症と低二酸化炭素血症の影響に関するエビデンスはそれとは異なっており、これまでに実施された無作為化研究によると影響なしとしている。</p>
<p>Treatment Recommendations</p>	<p>推奨と提案</p>
<p>We suggest that rescuers measure PaO2 after ROSC and target a value appropriate to the specific patient condition. In the absence of specific patient data, we suggest rescuers target normoxemia after ROSC (weak recommendation, very-low-quality evidence). Given the availability of continuous pulse oximetry, targeting an oxygen saturation of 94-99% may be a reasonable alternative to measuring PaO2 and titrating oxygen when feasible to achieve normoxia.</p> <p>We suggest that rescuers measure PaCO2 after ROSC and target normocapnia (weak recommendation, very-low-certainty evidence). Consider adjustments to the target paCO2 for specific patient populations where normocapnia may not desirable (e.g. chronic lung disease with chronic hypercapnia, congenital heart disease with single ventricle physiology, increased intracranial pressure with impending herniation)</p>	<p>救助者はROSC後にPaO2を測定し、患者の個別的な状況に応じた値を目標とすることを提案する。患者の個別的なデータが存在しない場合には、救助者はROSC後に正常酸素血症を目標とすることを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンス）。持続的酸素飽和度測定が広く普及していることを考慮すると、正常酸素の達成が可能なら、94-99%の酸素飽和度を目標とすることはPaO2を測定し酸素療法を調整するための合理的な代替法かもしれない。救助者はROSC後にPaCO2を測定し、正常二酸化炭素血症を目標とすることを提案する（弱い推奨、非常に低いエビデンス）。正常二酸化炭素血症が望ましくない特定の患者群（例；慢性的な高二酸化炭素血症を呈する慢性肺疾患、単心室循環生理を持つ先天性心疾患、脳ヘルニアが切迫している頭蓋内圧亢進症）に対しては、PaCO2目標値の調整を検討する。</p>

<p>Justification and Evidence to Decision Framework Highlights Narrative Reporting of the Evidence to Decision Framework Incorporating Values and Preferences and other domains included in the framework, by Task Force Chairs. Technical Remarks refers to details that helps to provide specificity for the recommendation based on the current science i.e. dosing or timing.</p>	<p>正当性と EtoD フレームワークの重要ポイント EtoD フレームワークの Narrative Reporting 患者にとっての価値やその他の項目は、特別委員会議長によりフレームワークに包括された。Technical Remarks では、現在の科学に基づいた推奨に対して特異性を賦与するのに役立つ詳細な情報、すなわち用量やタイミングについて説明する。</p>
<p>Oxygen targets: Accurate targeting of post-ROSC normoxemia might be achievable and acceptable guided by pulse oximetry in the in-hospital setting, but its use in the prehospital setting has not been studied and is not without risk of inadvertent patient hypoxemia. Any titration of oxygen delivery to children after ROSC must be balanced against the risk of inadvertent hypoxemia stemming from overzealous weaning of FiO2 given the known risks of hypoxemia and uncertain risks of hyperoxia. Further challenges include identifying what the appropriate targets should be for specific pediatric patient subpopulations (e.g., infants and children with cyanotic heart disease)</p>	<p>酸素化の目標: ROSC 後に正常酸素血症を精度高く目標とすることは、病院内では酸素飽和度測定により達成可能であり許容できるが、病院前環境での使用は検討されておらず、患者が意図せぬ低酸素血症を来すリスクがないとは言えない。ROSC 後の小児への酸素供給を調節することは、既知の低酸素血症のリスクや未知の高酸素血症のリスクを考慮すると、FiO2 を躍起になって低減しようとする事で意図せぬ低酸素血症をもたらすリスクと比較して判断しなくてはならない。さらなる難題としては、特定の小児患者群（例：チアノーゼ性心疾患を持つ乳児や小児）では適切な目標値はどうすべきかを明らかにすることなどが挙げられる。</p>
<p>Carbon dioxide targets: Accurate targeting of post-ROSC normocapnia might be achievable and acceptable in the in-hospital intensive care setting. Serial assessment of ventilation is facilitated by arterial catheterization, which may also be beneficial for targeting post-ROSC blood pressure targets. Correlation of PaCO2 and ETCO2 may allow ongoing monitoring of ventilation when continuous capnography is available. Further challenges include identifying any modified PaCO2 targets for specific pediatric patient subpopulations (e.g., infants and children with suspected increased intracranial pressure).</p>	<p>二酸化炭素の目標: ROSC 後に正常二酸化炭素血症を精度高く目標とすることは、病院内の集中治療環境では達成可能であり許容できるかもしれない。動脈ラインを確保することで、換気を連続的に評価しやすくなり、ROSC 後の血圧目標を設定する上でも有用かもしれない。連続的なカプノグラフィが使用できる場合には、PaCO2 と ETCO2 の相関から換気を連続的にモニターすることができるともかもしれない。さらなる難題としては、特定の小児患者群（例：頭蓋内圧亢進症が疑われる乳児や小児）に対して PaCO2 の目標値の調整を明らかにすることなどが挙げられる。</p>
<p>Knowledge gaps</p>	<p>今後の課題 1. 酸素レベルの戦略に関しても、二酸化炭素レベルの戦略に関</p>

<p>1. There are no paediatric randomized trials comparing either oxygen or carbon dioxide strategies. 2. How PaCO₂ targets should be adjusted in those with chronic CO₂ retention is unknown. 3. Whether adjusting arterial blood gas analysis to 37 °C or to a patient's current temperature is preferred is unknown.</p>	<p>しても、小児を対象とした無作為化比較研究は存在しない。 2. 慢性的な CO₂ 貯留を呈する患者における PaCO₂ 目標の調整方法は不明である。 3. 動脈血ガス分析を 37°Cに調整するのと、患者のその時点での体温に調整するのと、いずれが望ましいのかは不明である。</p>
--	---

1. JRC の見解

JRC 蘇生ガイドライン 2015 での推奨と提案は以下のとおりである。

- PaCO₂ の目標値は「効果推定に関する信頼性がとても低いため、特定の PaCO₂ の目標値を推奨する根拠に乏しいと判断したが、ROSC 後に PaCO₂ を測定し、患者の状況に適した値を目標値とすることを提案する」。
- PaO₂ の目標値は「ROSC 後に PaO₂ を測定し、患者の状況に適した値を目標値とすることを提案する。特定の患者データが無い場合は、ROSC 後は正常酸素血症を目標とすることを提案する」。

JRC 蘇生ガイドライン 2015 以後、新たなエビデンスは限定的である。

2. わが国への適用

JRC 蘇生ガイドライン 2015 の内容を変更しない。

3. 翻訳担当メンバー

作業部会員（五十音順）：

川崎 達也 静岡県立こども病院小児集中治療科
中山 祐子 金沢大学小児科

共同座長（五十音順）

太田 邦雄 金沢大学小児科
黒澤 寛史 兵庫県立こども病院小児集中治療科
新田 雅彦 大阪医科大学救急医学

担当編集委員（五十音順）

清水 直樹 聖マリアンナ医科大学小児科学教室

編集委員長

野々木 宏 大阪青山大学健康科学部

小児酸素と二酸化炭素の目標

編集委員（五十音順）

相引 眞幸	HITO 病院
諫山 哲哉	国立成育医療研究センター新生児科
石見 拓	京都大学環境安全保健機構附属健康科学センター
黒田 泰弘	香川大学医学部救急災害医学講座
坂本 哲也	帝京大学医学部救急医学講座
櫻井 淳	日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野
清水 直樹	聖マリアンナ医科大学小児科学教室
西山 知佳	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 臨床看護学講座 クリティカルケア看護学分野
細野 茂春	自治医科大学附属さいたま医療センター周産期科新生児部門
畑中 哲生	救急振興財団救急救命九州研修所
永山 正雄	国際医療福祉大学医学部神経内科学

小児酸素と二酸化炭素の目標

Dictionary used: Dic2020_190208

absolute risk	絶対リスク
alternative	代替法
arterial blood gas	動脈血ガス
bias	バイアス
case report	症例報告
case series	症例集積研究
CI	信頼区間
comparison	比較
control	対照
evidence evaluation process	エビデンス評価プロセス
hypercapnia	高炭酸症
hypocapnia	低炭酸ガス血症
hypoxemia	低酸素血症
imprecision	不精確さ
indirectness	非直接性
infant	乳児
International Liaison Committee on Resuscitation	国際蘇生連絡委員会
interpretation	判定
intervention	治療, 処置
intervention	介入
monitor	モニター, 監視
normoxia	正常酸素
observational study	観察研究
outcome	アウトカム
oximetry	酸素飽和度測定
oxygen delivery	酸素供給
oxygen saturation	酸素飽和度
PICO	[patients:患者(傷病者)、intervention:介入方法、comparator:比較対照、outcome:

小児酸素と二酸化炭素の目標

転帰（主要なアウトカム）]

population

rescuer

return of spontaneous circulation

review

risk

ROSC

spontaneous circulation

survival to hospital discharge

ventilation

集団

救助者

自己心拍再開

見直し、レビュー

リスク

初出は「自己心拍再開」、以降「ROSC」

自己心拍（再開）

生存退院率

換気