

NO と肺循環

太田善博*, 劔物 修*

NO とは

一酸化窒素 (nitric oxide : NO) は大気中に存在する窒素酸化物 (NO_x) の一種で低分子のガス状ラジカルである。産業界においては自動車や工場排ガス中に含まれる大気汚染物質として知られており、酸性雨あるいはオゾン層破壊の原因物質と見られている。NO は人体に対して毒性を有し、酸素、オゾンの存在下でより毒性が強く、反応性の高い二酸化窒素 (NO₂) へ容易に変化する性質を持っている¹⁾。

1977年 Arnold²⁾によって NO が生体組織においてサイクリック GMP (cGMP) の産生を高めることが発見された。1980年に Furchgott と Zawadzki³⁾により血管内皮細胞由来弛緩因子 (EDRF) が最初に報告され、それが NO と同一であることが、1987年 Moncada⁴⁾のグループにより発見された。

NO がガスであることから経気道的に投与可能な点が注目され、NO 吸入の選択的な肺血管拡張作用が明らかになるに至り、今日、治療薬としての NO が脚光を浴びている。1988年、Higenbotam が成人で右心室の高負荷軽減を目的として NO を使用した⁵⁾。NO が純粹に肺血管拡張のみを目的として使用されたのは、1991年に Roberts ら⁶⁾および1992年に Kinsella ら⁷⁾が新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN, persistent pulmonary hypertension of the newborn) に使用したのが最初である。

肺循環における内因性 NO の機能的役割

肺血管内皮から放出される NO は肺血管の緊張

度を調節している。この際、NO は大血管よりも細 (抵抗) 血管に有意に作用していると考えられる⁸⁾。急性肺高血圧において、肺血管から放出される NO は肺血管の収縮反応を調節している。一方、慢性肺高血圧症においては、肺血管の NO 反応性は著明に減弱し、時として廃絶している。NO の吸入は血管内皮もしくは NO 反応経路の機能が障害されている状態で、臨床的に有用とされている⁹⁾。

NO 吸入による肺血管の選択的拡張

吸入によって肺胞に到達した NO は、隣接する血管平滑筋に拡散し、可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP の産生をうながす。cGMP は細胞膜に存在する Ca⁺⁺-ATPase を活性化して Ca⁺⁺ポンプを促進し細胞内 Ca⁺⁺量を減少させ、さらに収縮蛋白の Ca⁺⁺感受性を低下させる。この結果、血管平滑筋が弛緩し、血管拡張がもたらされる (図1)^{10,11)}。

NO はラジカルであり不安定なため非常に反応性に富んでおり、生体内での半減期は数秒と極めて短時間である。NO はヘモグロビン二価鉄 Fe⁺⁺との結合力が酸素の約30万倍、一酸化炭素の約1400倍も強いいため、肺循環中に拡散した NO は速やかにヘモグロビンと結合し不活化される¹²⁾。したがって、体血管を拡張しない。

実験における NO 吸入療法の有効性

動物実験では、5~80ppm の NO 吸入は、羊 (体重25~35kg) において、低酸素やトロンボキサン類似物質による肺血管収縮を抑制した¹³⁾。成人のボランティアによる実験では、40ppm の NO の吸入は、低酸素性肺血管収縮による肺動脈圧の上昇を押さえることが報告されている¹⁴⁾。

*北海道大学医学部麻酔学講座

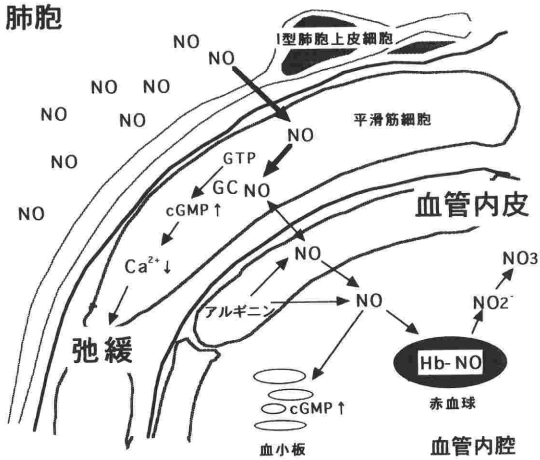


図1 NOの取り込みと肺血管拡張のメカニズム
(GC: グアニル酸シクラーゼ, Hb: ヘモグロビン)

NO吸入療法の特徴

NO吸入療法には以下の優れた点がある^{9,15)}。

1) NOは室温で気体として投与可能であるため、人工呼吸器を介して直接でも投与できる。2) 肺胞から肺血管平滑筋へ直接到達し作用を発揮するため、その効果発現が極めて早い。3) 吸入されたNOが換気されている肺胞のみに到達し、その部位の肺血管を選択的に拡張し、換気・血流分布を改善し、肺内シャントを増大させずに動脈血酸素飽和度を上昇させる。4) 肺血管内へ拡散すると直ちにヘモグロビンで不活化されるため、肺血管に選択的であり、他の臓器への影響がない。

NO吸入療法の適応疾患

NO吸入の有効性の必要条件としては、肺高血圧症が存在し、肺胞周囲の毛細血管が収縮していること、肺高血圧症がまだNOに反応する機能的な血管の収縮によるものであり、基質的な血管肥厚などによるものでないことがあげられる。この条件に合う疾患としては、先天性心疾患などによる肺高血圧症、原発性肺高血圧症、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)、成人呼吸不全症候群 (adult respiratory distress syndrome: ARDS) および酸素化障害を伴った慢性呼吸不全の急性増悪などがあげられる^{9,12)}。

たとえば、先天性心疾患根治術直後には、肺高

血圧が残存することがあり、時によっては肺高血圧クリーゼと称される高度の肺高血圧が発作性に生じることがある。これは肺灌流圧が上昇し、その結果、右心不全となり死に至る病態である。先天性心疾患を有する新生児や小児では、右-左シャントが増し、動脈血酸素飽和度が減少して低酸素血症が増悪する。このような病態においては、動脈管や体血管を拡張せずに選択的に、有効に肺血管を拡張させることが望ましい。なぜなら、体血管を拡張させることにより、冠灌流圧が減少し、右心虚血から右心不全が増悪するからである。また、動脈管を介する右-左シャントが増し、動脈酸素飽和度がさらに低下する恐れがある^{16,17)}。

これまで使用されてきた血管拡張薬、たとえば、プロスタグランジン I₂、プロスタグランジン E₁、トラゾリン、ニトログリセリンおよびニトロプルシドなどは肺血管抵抗を減少させるが、体血管も非選択的に拡張させる。

小児の先天性心疾患にともなう肺高血圧症

NO吸入による選択的肺動脈拡張は、新生児における肺血管抵抗の上昇による右-左シャントの改善に理想的な治療であろう。先天性心疾患を有する生後3カ月から6歳半の患者において心臓カテーテル検査中に20~80ppmのNOを吸入させたところ、肺血管抵抗は用量依存性に減少し、減少の度合いはベースラインの肺血管抵抗が高いほど大きかった¹⁸⁾。

新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)

PPHNは器質的には正常な肺血管が低酸素症やアシドーシスなどの誘因により収縮し、機能的な肺高血圧症および低酸素症を呈する疾患である。1991年にRoberts⁶⁾らによりPPHN症例に対するNO吸入療法の有効性が報告されて以来、様々な原因によるPPHNにNO吸入療法が行われてきた¹⁹⁻²¹⁾。

PDAによる持続的肺高血圧症をもった新生児において、80ppmのNOの吸入は動脈管前後の酸素分圧を急速に、それぞれ82%から97%および82%から90%に改善した¹⁹⁾。また、膜型人工肺の適応となる高度な持続的肺高血圧症をもった新生児において、20ppmのNO吸入は、動脈血酸素分圧を徐々に改善した。NOの濃度を6ppmに下

げても動脈血酸素分圧は良好状態を維持し、その結果、患者は膜型人工肺の適用なしに人工呼吸器からの離脱に成功し、生後1カ月間の酸素投与による慢性肺疾患への移行も認められないことが報告されている⁷⁾。

PPHN患者においては、基本的には肺に器質的障害がないのでNO吸入による肺血管拡張により肺高血圧が是正され、酸素化能の改善が期待できる。PPHN患者ではNO産生の基質である血中L-アルギニンが低下していることが報告されている²²⁾。

成人の肺高血圧症に対するNOの吸入療法

成人の慢性肺高血圧症患者に対してNOを吸入させた臨床試験において、NOは選択的肺血管拡張作用を示した。しかし、その際、心拍出量や右室機能の有意な改善は認められなかった²³⁾。僧帽弁置換術後の慢性肺高血圧症患者に対し40ppmのNOを10分間吸入させることにより、平均肺動脈圧は10%、肺血管抵抗は22%減少し、AaDO₂は7%減少した²⁴⁾。人工心肺の前後および心室補助装置が必要になった心臓外科患者に対する20ppmのNOの吸入は、選択的な肺血管の拡張をもたらした。その程度はベースラインの肺血管抵抗に比例していた²⁵⁾。

ARDSに対するNO吸入療法

ARDSの特徴は、肺血管内皮細胞障害に基づく血管透過性の亢進と肺高血圧症である。ARDS患者に対し動脈血酸素化の改善を目的としてNOの吸入が試みられている。羊の洗浄肺を使ったARDSモデルにおいて、60ppmのNO吸入が肺内シャントを減少し、換気・血流不均衡を改善した²⁶⁾。同様の成績がARDS患者でも得られている²⁷⁾。重篤なARDS患者において、NO吸入は体血管を拡張させずに肺動脈抵抗を減少させ、換気血流不均衡を改善することにより動脈血酸素濃度を上昇させた²⁸⁾。上記のように、ARDSにおけるNO吸入が有効な症例のあることは事実であるが、その適応基準はまだ模索中である。また、NO単独の吸入療法による酸素化能の改善は多くの場合著明でなく、その有効性が疑問視される面もある。このことから、NOと他の治療法との併用療法が試みられている²⁹⁾。

低酸素性肺血管収縮の増強により酸素化能を改善するアルミトリンとNO吸入の併用療法の有効性が報告されている³⁰⁾。両者の併用により相加的に血液酸素分圧の上昇とシャント率の低下が認められた。また、NOはアルミトリン投与による肺血管抵抗の上昇を抑制した。最近、ARDS患者の人工呼吸管理において、高二酸化炭素血症を許容し、人工換気による肺障害の発生を抑制しようとするpermissive hypercapniaが提唱されている³¹⁾。PuybassetらはNO吸入療法の併用が、permissive hypercapniaによる肺血管抵抗の上昇を完全に抑制することを報告している³²⁾。

NOの毒性とNO吸入療法の問題点

NOは一般的な公害物質としてよく知られている。タバコの煙にも含まれているし、穀物サイロ内で生じるSilofiller's diseaseの原因にもなっている³³⁾。

ウサギでのNO吸入実験では、43ppmを6日間³⁴⁾、ラットでは1000ppmを30分、および1500ppmを15分間吸入させても³⁵⁾、肺に病理学的障害をもたらさなかった。マウスでは10ppmのNO吸入を6ヶ月間行っても副作用は認められなかった³⁶⁾。ヒツジに対して80ppmのNO吸入を3時間吸入させても、肺の血管外水分量、肺組織は変化せず、メトヘモグロビンレベルも0.8から1.53%になったのみで大きな副作用はなかった¹³⁾。ヒトでは、ARDSに対し20ppmのNOを53日間吸入させても毒性効果はないことが報告されている²⁸⁾。

一方、in vitroではNOの変異原性が報告されていることから³⁷⁾、長期吸入を行う上では今後問題となる可能性がある。

しかしながら、NOがさらに酸化したNO₂は極めて毒性が強い。2ppmのNO₂は、終末細気管支の上皮において、線毛の消失や肥厚および局所的過形成などの病理学的病変を生じさせる³⁸⁾。

NO吸入療法はまだ確立された手技でないため、投与方法・投与量に関して一定の見解はない。重症呼吸不全に対するNO吸入療法は長期化することがあり、長期のNO吸入が生体に及ぼす影響はまだよく解明されていない。NO吸入療法の主な副作用として、メトヘモグロビン血症、二酸化窒素産生および血小板凝集能抑制があげられる。これら副作用の発現を含め、NO吸入療法の安全性

には十分に注意を払う必要がある。また、敗血症ショック症例のようにNO産生が低血圧を惹起すると考えられることから、その産生抑制を必要とする疾患もある³⁹⁾。したがって、その適応にも科学的根拠を示す必要がある。

NOの安全性確保と将来性

アメリカ産業衛生学会の基準では、NO濃度が25ppmまでなら1日8時間が許容範囲となっている。日本では窒素酸化物(NO_xとくにNO₂)の環境基準として0.06ppm以下という数値が設けられている。米国では、NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) 主催ワークショップにおいてNOの臨床使用上のガイドラインが出されている⁴⁰⁾。

NOは酸素と容易に反応し毒性の強いNO₂に変化する。したがって、吸入気中のNO₂の発生をできる限り低い水準に保つには、1) 効果の得られる最低濃度のNOを使用する、2) 吸入酸素濃度を低く保つ、3) 呼吸回路を短くし酸素との接触時間を減らす、4) 呼吸回路の吸気側にソーダライムを組み込みNO₂を吸着するなどの方法をとる必要がある。

NOは、現段階では医薬品ではなく、高圧ガス取締法に規定される工業用ガスであり、NOの使用では酸素、水分の介在に十分注意を払い、反応性、毒性の強いNO₂の発生を押さえるよう留意する必要がある。

血液中に取り込まれたNOはヘモグロビンと反応し、メトヘモグロビンを生成する。メトヘモグロビンは酸素との結合能を欠如するため、血中濃度が5%以上となればチアノーゼを呈する。NO吸入療法を安全に行うためには、血液中のメトヘモグロビン濃度を頻回に測定することが必要である。

NOの使用にあたってはまだ明らかでない副作用も含め十分な注意が必要である。安全なNO吸入療法に関する知識と技術の確立のために、今後、多くの臨床研究と動物実験を含む基礎研究が必要である。また、環境保護の立場から、排泄されたNOの処理や使用量を減らす努力も忘れてはならない。

文 献

- 1) 和田 攻, 奥田典夫: 窒素酸化物. 東京化学同人, 1979, pp.6-10
- 2) Arnold WP: Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. Proc Natl Acad Sci USA 74: 3203-3207, 1977
- 3) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288: 373-376, 1980
- 4) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 327: 524-526, 1987
- 5) Higenbottam T: Inhaled endothelium derived-relaxing factor (EDRF) in primary hypertension (PPH). Am Rev Respir Dis 137(Suppl): A107, 1988
- 6) Roberts JD, Polaner DM, Todres ID, et al: Inhaled nitric oxide (NO): a selective pulmonary vasodilator for the treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN). Circulation 84: A1279, 1991
- 7) Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, et al: Low-dose inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 340: 819-820, 1992
- 8) Ignarro LJ, Byrns RE, Wood KS: Endothelium-dependent modulation of cGMP levels and intrinsic smooth muscle tone in isolated bovine intrapulmonary artery and vein. Circ Res 60: 82-92, 1987
- 9) Rich GF, Johns RA: Nitric oxide and the pulmonary circulation. Advances in Anesthesia 11: 1-25, 1994
- 10) 大柳善彦: NOと医学, 共立出版, 1993, pp.278
- 11) Fratacci MD, Frostell CG, Chen TY, et al: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator of heparin-protamine vasoconstriction in sheep. Anesthesiology 75: 990-999, 1991
- 12) 岡元和文, 久木田一郎, 佐藤俊秀ほか: 重症呼吸不全に対するNO吸入療法. ICUとCCU 18: 1065-1069, 1994
- 13) Frostell CG, Fratacci MD, Wain JC, et al: Inhaled nitric oxide. A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. Circulation 83: 2038-2047, 1991
- 14) Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al: Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. Anesthesiology 78: 427-435, 1993
- 15) 戸苺 創: 新生児領域におけるNOの意義. ICUとCCU 18: 1071-1076, 1994
- 16) Prewitt RM, Chignone M: Treatment of right ventricular dysfunction in acute respiratory failure. Crit Care Med 11: 346-352, 1983
- 17) Vlahakes GJ, Turley K, Hoffmann JIE: The pathophysiology of failure in acute right ventricular hypertension: hemodynamic and biochemical correlations. Circulation 63: 87-95, 1981
- 18) Robert JD, Lang P, Bigatello LM, et al: Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. Circulation 87: 447-453, 1993
- 19) Roberts JD, Polaner DM, Lang P, et al: Inhaled nitric

- oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 340: 818-819, 1992
- 20) Finer NN, Etches PC, Kamstra B, et al : Inhaled nitric oxide in infants referred for extracorporeal membrane oxygenation : dose response. *J Pediatr* 124 : 302-308, 1994
 - 21) Kinsella JP, Nishi SR, Ivy DD, et al : Clinical responses to prolonged treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn with low doses of inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 123 : 103-108, 1993
 - 22) Vosatka RJ, Kashyap S, Trifiletti RR : Arginine deficiency accompanies persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 66 : 65-70, 1994
 - 23) Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al : Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 338 : 1173-1174, 1991
 - 24) Girard C, Lehot J-J, Panneitier J-C, et al : Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 77 : 880-883, 1992
 - 25) Rich GF, Murphy GJ, Roos CM, et al : Inhaled nitric oxide. Selective pulmonary vasodilation in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 78 : 1028-1035, 1993
 - 26) Rovira I, Chen T-Y, Winkler M, et al : Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary hemodynamics and gas exchange in an ovine model of ARDS. *J Appl Physiol* 76 : 345-355, 1994
 - 27) Murey JF, Matthay MA, Luce JM : An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138 : 720-723, 1988
 - 28) Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al : Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328 : 399-405, 1993
 - 29) 仁科かほる, 三川勝也, 前川信博ほか : エンドトキシン肺障害モデルにおける NO の作用. *ICU と CCU* 18 : 1059-1064, 1994
 - 30) Payen DM, Gatecel C, Plaisance P : Almitrine effect on nitric oxide inhalation in adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 341 : 1664, 1993
 - 31) Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R : Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 16 : 1159-1164, 1990
 - 32) Puybasset L, Stewart T, Rouby JJ, et al : Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 80 : 1254-1267, 1994
 - 33) Zwemer FL, Pratt DS, May JJ : Silo filler's disease in New York State. *Am J Physiol* 260 : 650-653, 1992
 - 34) Hugod C : Effect of exposure to 43ppm nitric oxide and 3.6ppm nitrogen dioxide on rabbit lung : a light and electron microscopic study. *Int Arch Occup Environ Health* 42 : 159-167, 1979
 - 35) Stavert DM, Lehnert BE : Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods. *Inhalation Toxicol* 2 : 53-67, 1990
 - 36) Nakajima T, Oda H, Kusumoto S, et al : Biological effects of nitrogen dioxide and nitric oxide. Nitrogen oxides and their effects on health. Edited by SD Lee Ann Arbor Science, Stoneham, Massachusetts, 1980, pp.121
 - 37) Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, et al : DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Natl Acad Sci USA* 89 : 3030-3034, 1992
 - 38) Evans MJ, Stephens RJ, Cabral LJ, et al : Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of NO₂. *Arch Environ Health* 24 : 180-188, 1972
 - 39) Petros A, Bennet D, Vallance P : Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension in patients with septic shock. *Lancet* 338 : 1557, 1991
 - 40) Zapol WM, Falke KJ, Hurford WE, et al : Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 1375-1380, 1994