

## 質疑応答

(質問) 集中治療における Nitric Oxide の臨床応用についてご教示ください。  
(神奈川：S・T)

(回答) 西村 匡司\*

### はじめに

一酸化窒素 (Nitric Oxide : NO) は endothelium derived relaxing factor (EDRF) であるという1987年の発見以来、多くの科学者の関心を集め続けている<sup>1,2)</sup>。1992年にはNOに関連した論文数の急増にともない Science 誌が The Molecule of the Year としてNOを取り上げた<sup>3)</sup>。文献検索によってNOを引いてみるとその関連文献の多さからも、関心の強さがわかる。

NO吸入療法が他の分野に先駆けて広く臨床応用されている。しかしながら、NOそのものは薬物として認められた訳ではなく、NO吸入療法も実験的な段階にある治療法である。適応疾患、予後への影響など不明な点も多い。

### NOの作用機序

人工呼吸管理領域で注目されるNOの特徴は血管拡張作用である。他の血管拡張薬と比較して優れている点は低酸素症が増悪しないこと、体血管への影響がほとんど無視できることの2点である<sup>4,5)</sup>。しかし、実際にどのレベルの血管に効くのかなど、基礎的な作用機序の面では不明な部分も多い<sup>6,7)</sup>。

### NO吸入療法の適応

多くの疾患で試行されているが、肺高血圧症と酸素化の障害をきたす疾患が基本的にはNO吸入療法の適応となる。可逆性の肺高血圧症が最もよい適応となる。具体的には新生児特発性肺高血圧症 (PPHN)<sup>8)</sup>や開心術後の一過性の肺高血圧症である。酸素化の改善を期待して用いる疾患として

はARDSがある<sup>9,10)</sup>。一時的なガス交換能の改善については極めて多くの報告があるものの、予後をも改善させるのか疑問である。

慢性呼吸器疾患への投与の試みもあるが、気管支拡張薬としてはあまり期待できない。その他、肺血管の可逆性を診断する手段としても利用できるとの報告もある。

### NO投与方法

人工呼吸器により呼吸管理をされている患者にNOを吸入させるには大きく分類して3つの方法がある。特殊な人工呼吸器を使用する方法、人工呼吸器の手前で酸素・空気ブレンダーを用いてNOガスを混合する方法、人工呼吸器回路に直接NOガスを注入する方法である。最初の方法は特殊な人工呼吸器 (Servo 300) が必要であり、実際には現在の日本では無理な方法である。人工呼吸器の手前でNOガスを混合する方法では酸素・空気ブレンダーの酸素inletとNOガスのポンペを接続する。空気inletは空気またはN<sub>2</sub>ポンペと接続する。このブレンダーでNOガスが希釈される。ブレンダーのoutletは呼吸器の空気inletと接続する。人工呼吸器のFio<sub>2</sub>設定を変えない限りNO濃度は他の設定条件に関係なく一定である。Fio<sub>2</sub>設定を1.0にするとNOが供給されなくなるので注意が必要である。この方法では呼吸器回路を変える必要もない。欠点としてはNOと酸素が共存する時間が長くなるので、NOよりも有毒であるといわれているNO<sub>2</sub>の産生が増えることである<sup>11)</sup>。呼吸器回路にNOガスを直接注入する方法には持続的に注入する方法と間欠的に注入する方法の2種類がある。間欠的に投与する方法では呼吸器の吸気に同調させることのできる装置が必要となる。NO<sub>2</sub>の産生と言う観点から見ると直接

\*大阪大学医学部附属病院集中治療部

呼吸器回路に注入する方法は有利であるが、吸入 NO 濃度が一定に保てない欠点を持っている。また、呼吸器回路も複雑になる。いずれの方法も、理想的な投与システムではないのでそれぞれの利点・欠点を理解して使用することが肝要である。NO ボンベ：800～1000ppm の NO ボンベを用いる。高濃度の NO ボンベを用いると経済的ではあるが、臨床的には NO 濃度の調節が難しく、また高濃度 NO が吸入される危険性なども高くなる。

### NO 吸入濃度

NO 吸入濃度はできる限り低いほうがよい。PPHN では 80 ppm といた高い濃度の NO が投与されていたが、現在では 40 ppm が上限と考えてよい。40 ppm で効果のないときはさらに濃度を上げることによる効果は期待できないことが多い。ARDS など酸素化の改善を目的として使用する際には 20 ppm が上限濃度と考えてよい。どのような疾患でも、効果のある範囲でできるだけ低い濃度で治療する。投与方法としては NO 吸入療法の効果の有無を判定するために、まず上述の上限値の濃度を投与してみる。効果がなければ投与を中止する。効果が認められたら、臨床症状を見ながらできるだけ低い濃度で管理する。1 ppm 以下でも効果があるという報告もある。

### NO 吸入療法中の注意

#### 吸入酸素濃度

NO ガスは  $N_2$  バランスの状態ではボンベに詰め込まれている。どのような方法で NO を吸入させるにしても人工呼吸器で設定した酸素濃度より実際の吸入酸素濃度は低くなる。NO 吸入療法中は吸入気の酸素濃度測定は必須である。

#### 室内汚染

NO 吸入中の窒素酸化物による汚染はできる限り避けなければならない。汚染源としては呼気ガス、人工呼吸器よりのガスのリーク、NO ボンベからのパイピング接続部よりのリークがある。特に、接続部分からのリークは少量で、リークの音は全く聞こえない。したがって、パイピングの全ての部分を liquid leak detector と呼ばれる表面活性剤でチェックする必要がある。量的には少量でも NO ガスが希釈される上流側からのリークは高濃度である。

### NO 濃度測定

現在、最も一般的な NO 濃度の測定方法は chemiluminescence 法である。この方法は環境汚染の程度を測定するために用いられてきたものである。測定中のノイズを減らすために、これらの測定器の応答性は鈍い。このような機器では、吸気回路内で NO ガスを混合する方式の NO 濃度を正確に測定できていない危険性がある。患者の口元に近いと呼気による影響のため吸入濃度を低く測定してしまうからである。吸入 NO 濃度を正確に測定するには測定部位も考慮しなければならない。

### おわりに

NO 吸入療法が臨床に広く使用され始めたのは 1992 年の Roberts らの報告<sup>8)</sup>以来であり、その歴史は短く、薬物としての地位も確立されたものではない。しかし、現状は NO 投与にともなう問題を認識しないまま臨床応用が先行している。NO はあくまでも実験的治療・使用の範囲をでるものではないことを銘記して、事故のないように慎重におこなわれるべきである。さらに、使用に際しては患者・患者家族への説明も十分おこなわれるべきであり、承諾も必要な治療法であることは言うまでもない。

### 文 献

- 1) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, et al : Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci USA 84 : 9265-9269, 1987
- 2) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 327 : 524-526, 1987
- 3) Koshland Jr. DE : The molecule of the year. Science 258 : 1861, 1992
- 4) Pison U, López F, Heidelmeyer F, et al : Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. J Appl Physiol 74 : 1287-1292, 1993
- 5) Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstirna G, et al : Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. Anesthesiology 78 : 427-435, 1993
- 6) Shirai M, Shimouchi A, Kawaguchi AT, et al : Inhaled nitric oxide: diameter response patterns in feline small pulmonary arteries and veins. Am J Physiol 27 : H974-H980, 1996

- 7) 岩元 純 : 吸入 NO ガスのキネティクスと作用機序. 新生児 NO 吸入療法 12-33
- 8) Roberts JD, Polaner DM, Lang P, et al : Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 340 : 818-819, 1992
- 9) Rossaint R, Falke KJ, López F, et al : Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 328 : 399-405, 1993
- 10) Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, et al : Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 80 : 761-770, 1994
- 11) Nishimura M, Hess D, Kacmarek RM, et al : Nitrogen dioxide production during mechanical ventilation with nitric oxide in adults. Effects of ventilator internal volume, air versus nitrogen dilution, minute ventilation, and inspired oxygen fraction. *Anesthesiology* 82 : 1246-1254, 1995