

# 小児科診療 UP-to-DATE

2013年11月20日放送

## 小児一酸化窒素吸入療法

国立成育医療研究センター 循環器科

医長 賀藤 均

この時間は、小児での一酸化窒素 NO 吸入療法について述べたいと思います。

そもそも、なぜ、一酸化窒素NOは人体で注目されたのでしょうか？

昔からニトログリセリンが狭心痛の特効薬であることは、一般的にも有名でした。

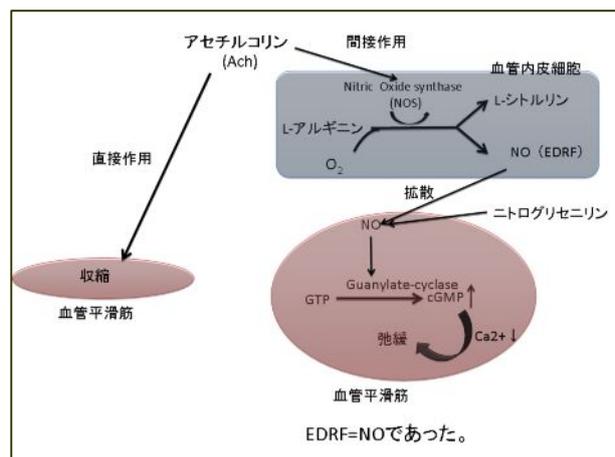
その理由として、ニトログリセリンが細胞内で代謝され、NOを増加させて、guanylate cyclaseを活性化し、cGMPを増加させることで、冠動脈を拡張させるためであることは、1970年代後半には知られていました。

アセチルコリンは、血管平滑筋に直接に作用させると収縮するのですが、血管平滑筋の上層に内皮細胞を残ったままにして作用させると、平滑筋は弛緩します。すなわち、正体不明の内皮由来弛緩因子 (EDRF) を血管内皮細胞が合成するのだろうと考えられていました。

1987年に、ついに、その内皮由来弛緩因子 EDRFは一酸化窒素NOという分子であることが報告されました。

すなわち、アセチルコリンが、血管内皮細胞に結合すると、L-アルギニンからNOを生成する経路を活性化します。血管内皮細胞内で産生されたNO分子は拡散によって、血管平滑筋内に到達し、Guanylate cyclaseを活性化し、cyclic GMPを生成します。細胞内で上昇したcGMPは、細胞内カルシウムイオン濃度を減少させ、平滑筋が弛緩することになるわけです。

その後、生体で産生されるNOは血管だけでなく、陰茎、血小板凝集、血圧制御、免疫系など多くの生体内システムで重要な役割をはたしていることが明らかになりました。この一酸化窒素NOという生体の情報伝達系における無機分子の発見は、医学歴史上、epoch-makingな発見となり、



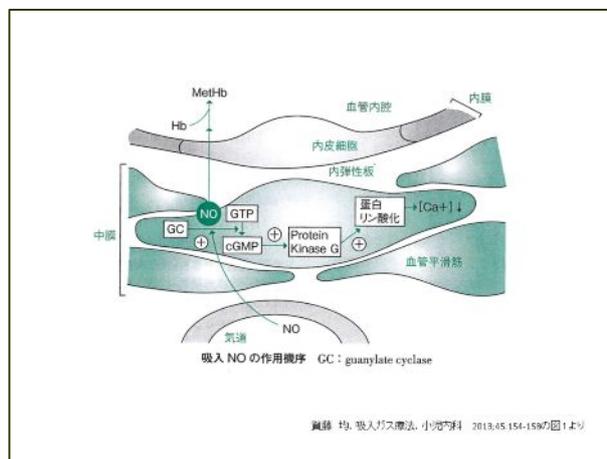
1998年にNOの生体内での重要性を発見したイグナロ、ムラド、ファーチゴットの3氏にノーベル生理学賞が授与されています。

次に、NOを気管内に吸入させた場合の病態生理について述べたいと思います。

気道内に到達したNO分子は、拡散によって、一部は血管平滑筋細胞、血管内皮細胞に、一部は血管内へ到達します。NOは平滑筋細胞内では、既に述べたような経路によって、細胞内カルシウム濃度を減少させ、血管平滑筋が弛緩し、血管拡張を起こします。直接、血管内に到達したNO分子は、血流へ拡散し、即座に、ヘモグロビンの鉄と結合して、メトヘモグロビンとなり不活化されます。

このNOの血管内不活化は、NOが体血圧に影響せず、肺動脈圧のみを低下させることができる選択的肺循環拡張薬ということになります。このような肺血管拡張薬は他に見当たりません。

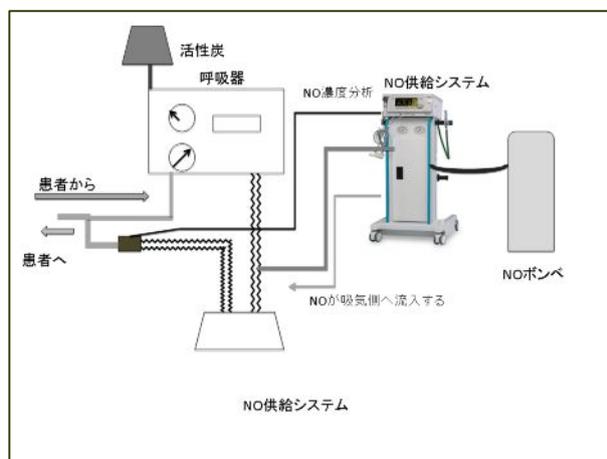
肺でのNOのもう一つの役割として、換気効率の制御があります。肺でのNO産生細胞は、血管内皮細胞だけでなく、気道上皮細胞があります。局所でのNO産生に対する最も大きな刺激は、吸気による拡張です。そのため、換気の良好な場所ほど肺動脈の拡張がおこることになります。このようにして、換気/血流比を大きくすることに、NOは大きな役割を果たしています。



### 図3 ; 吸入システム

NO吸入療法の国内での保険適応は、現在、新生児胎児循環遺残のみであり、それも、アイノベントという吸入システムとアイノフローというNO濃度を800ppmに調整したNOガスを使用した場合に、限られています。ただ、日本は、1990年代から、新生児領域、心臓手術関連の肺高血圧を中心に、自前のシステムを作成して、NO吸入療法は行われていました。

NOを吸入させる場合は、気管挿管し、呼吸管理下で行います。NOは吸入側のチューブに接続します。アイノベント以外でNO吸入させる場合は、吸入側口元でのNO濃度をモニタリングし、NO流入量の調節を行うことになります。呼気側末端から出るNOや副産物の二酸化窒素は人体に有害ですので、それらを不活性化する活性炭をシステムの呼気側末端に配置して、空気内に出さないようにしなければなりません。



NO吸入療法の適応について述べたいと思います。

小児においてNO吸入療法は、新生児胎児循環遺残、心臓手術関連の肺高血圧、急性低酸素性呼吸不全で施行されることが多いようです。そして効果のある患者が多いことも事実です。

新生児胎児循環遺残は、日本で唯一保険承認されている適応疾患で、低酸素血症の改善目的のために使用します。先天性心疾患では、心臓手術関連の肺高血圧に対して、フォンタン型術後、グレン術直後では肺循環維持目的で、NO吸入療法を行うことになります。平均肺動脈圧が25mmHg以上の場合を肺高血圧と定義しますが、フォンタン型術後、グレン術直後では、肺動脈平均圧が20mmHg以下でも使用します。

心臓手術関連の肺高血圧でもっとも注意すべき病態は、術前から左-右短絡による肺高血圧を合併した先天性心疾患の、周術期と術後の肺高血圧クライシスです。肺高血圧クライシスは心停止に至る可能性のある重篤な合併症です。

また、フォンタン型手術後、両方向性グレン術直後では、平均肺動脈圧が 20mmHg に近いときは、肺循環はうまく回らず、低酸素血症、低血圧となるため、やはり、NO 吸入の適応と考えられています。

では、小児で適応とされる先天性心疾患周術期、術後の肺高血圧に対する NO 吸入療法のエビデンスはどうなっているかと申しますと、残念ながら、Cochrane Database の検討によれば、先天性心疾患術後肺高血圧に対する NO 吸入の有効性に関するエビデンスは得られていないと結論づけています。

しかし NO 吸入が効果あるというのは現場で実感できる例が多いため、Cochrane でエビデンスが示されなかったとしても、NO 吸入療法は行われていますし、効果はあると考えております。

NO 吸入療法は、急性低酸素性呼吸不全(AHRF)、すなわち、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)と急性肺障害(ALI)でも行われることがあります。NO 吸入によって換気/血流のミスマッチを改善し、低酸素血症の改善が期待できるというのが、この AHRF に使用する理由となっています。ただ、この治療が予後の改善に貢献するかどうかは、まだ不明です。

最後に、NO 吸入療法の実際です。

NO 吸入前には、可能な限り、動脈血中二酸化炭素分圧を正常範囲に保ちます。それは、血中二酸化炭素濃度が上昇すると、肺血管抵抗が増大するからです。

一酸化窒素は、20ppm の濃度から開始します。低酸素血症、肺高血圧の改善がみられても、最低 4 時間は 20 ppm を継続したほうが安全です。効果のある場合の濃度低下のスピードは症例ごとに異なります。

なんとか 5 日以内には離脱できるようにします。コツとしては、リバウンドを予防するため、5ppm まで濃度が低下したら、1 ppm までは、それまでより、ゆっくりと低下させます。その理由は、NO 吸入によって、血管内皮細胞での内因性 NO の産生能が低下しているため、外因性の NO の供給が急に減少しても、内因性 NO 産生が対応できないからです。

中止時のリバウンドを防止するには、吸入酸素濃度を 10% 程度上げたりしますが、最近では、平滑筋細胞内 cGMP を上昇させるフォスホデジエステラーゼ 5 型の阻害薬を経口投与することが多いようです。

重要なことは、患者と医療チームの安全性を確保することです。患者では、定期的な血液ガス分析で、メトヘモグロビンの上昇がないこと、医療チームにとっては呼気側からの NO が空気中に漏れないようにすることです。NO の吸入濃度が 40ppm を超えると、メトヘモグロビン血症、二酸化窒素産生の危険性大きくなるので、20ppm 以上に上げないように努めることが重要です。20ppm 以上に濃度を上げても、臨床経過の改善をみるというエビデンスはありません。

#### 一酸化窒素吸入療法の効果が期待できる疾患/病態

1. 新生児胎児循環遺残(日本で唯一保険適応になっている)
2. 先天性心疾患に關係する肺高血圧(効果はありそう)
  - 特に、周術期の肺高血圧クライシス
  - フォンタン型手術・グレン手術後の肺動脈圧上昇
  - 補助心臓装着後の肺高血圧
3. 急性低酸素性呼吸不全(AHRF) (予後の改善があるかどうかはまだ不明)
  - 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)
  - 急性肺障害(ALI: acute lung injury)

#### NO吸入療法の実際の方法

1. NOの開始について
  - 開始前には、PaCO<sub>2</sub>を正常範囲に保つよう努力する。
  - 20 ppm(これ以上高い濃度の有効性は不明)
2. NOの調節
  - 開始4時間経過したところで、改善しているなら濃度を低下させていく。
  - 5 ppmになったら1 ppmまでゆっくり段階的に下げる。
3. 治療期間
  - 一般的には5日以内に離脱を試みる。
  - 長期化を避けたい。
4. 治療中止で注意すること
  - 突然の中止はリバウンド現象(肺高血圧、低酸素血症、低血圧)を起こすので、禁忌。
  - 中止後、吸入酸素濃度を15~20%以上上げなければならないときは再開してみるのも一案。
  - 中止前から、酸素濃度を10%程度上げたり、フォスホデジエステラーゼ5阻害薬の経口投与を胃チューブから投与する(可能なら)。
5. 毒性
  - 40 ppm以上の高用量は、メトヘモグロビン血症、NO<sub>2</sub>産生の危険性が増える。

以上、体血圧を下げない選択的肺動脈拡張薬である一酸化窒素 NO の吸入療法について概説しました。この治療は適応と副作用に注意すれば、重症患者の救命に貢献できる治療法といえましょう。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>