

高流量鼻カニュラ酸素療法を用いた一酸化窒素吸入療法が安全かつ有用であった成人開心術の1例

井上信幸[†]・北村 律・宮地 鑑

KEY WORDS 一酸化窒素吸入療法, 高流量鼻カニュラ酸素療法, 非挿管下一酸化窒素吸入療法, HFNC-iNO, 環境測定

要旨

74歳男性。肺高血圧を伴う重症大動脈弁狭窄症に対し大動脈弁置換術を施行した。術後8時間で抜管に至ったが、術翌日突然の徐脈、低酸素血症から心停止に至り、蘇生時に再挿管となった。術後7日目に再抜管を試みたが、高流量鼻カニュラ酸素療法 (high flow nasal cannula oxygen therapy : HFNC) を用いても酸素化不良であり、HFNCを用いた一酸化窒素吸入療法 (inhaled nitric oxide : iNO、HFNC-iNO) を開始したところ酸素化は改善し、その後安定した経過をとどった。HFNC-iNO中、ICU内の7箇所において一酸化窒素 (nitric oxide : NO) および二酸化窒素 (nitrogen dioxide : NO₂) の環境測定を経時的に行い、最大値はそれぞれ0.8/0.1ppmと低値で、NOは患者ベッドから10m以遠、NO₂は患者足下以遠では未検出レベルであった。また、患者の血中メトヘモグロビン (methemoglobin : MetHb) は最大0.8%と安全範囲内であり、ICUの医療スタッフに体調変化は認めなかった。HFNC-iNOが安全かつ有用であった症例を経験したため報告する。

I はじめに

一酸化窒素 (nitric oxide : NO) は内因性血管拡張因子として知られ、一酸化窒素吸入療法 (inhaled nitric oxide : iNO) による選択性肺血管拡張作用は、呼吸不全¹⁾、新生児遷延性肺高血圧症^{2,3)}、心臓手術周術期の肺高血圧 (pulmonary hypertension: PH)^{4,5)}に応用され、その有用性が報告されている。PHを伴う成人心臓手術周術期のiNOにおいて、その使用のほとんどは人工呼吸器 (mechanical ventilator : MV) への添加 (MV-iNO) である。MV離脱に合わせNOの減量や中止を試みる際、肺動脈圧 (pulmonary artery pressure : PAP) の再上昇から、血行動態の不安定化や血中酸素濃度の低下をしばしば生じ^{6,7)}、わずかなNOを終了できることによるMV期間の延長を経験する。また、開心術において術前

からのPHの合併は、MV期間延長のリスク因子になると報告されている⁸⁾。その対策として、小児先天性心疾患術後ではMV離脱後の高流量鼻カニュラ酸素療法 (high-flow nasal cannula oxygen therapy : HFNC) を用いたiNO (HFNC-iNO) の有効性が報告されているが^{9,10)}、成人開心術後のHFNC-iNOの有用性の報告は少ない¹¹⁾。またHFNCは高流量ゆえ、多量のNOが患者周囲の大気中に散布され、その酸化物で有毒な二酸化窒素 (nitrogen dioxide : NO₂) の濃度上昇が危惧される。しかし、臨床現場での非挿管下のiNOの環境測定を含む安全性を評価した報告はまだ少ない¹²⁾。われわれはPHを伴う成人開心術後に、非挿管下で開始したHFNC-iNOが酸素化改善に有用であった症例に、安全性評価を加えて報告する。

報告する症例は、本人より学術使用の同意を得た。

II 症例

74歳男性。重症大動脈弁狭窄症に対し生体弁による大

北里大学医学部 心臓血管外科学

† 責任著者

[受付日：2023年12月18日 採択日：2024年7月18日]

高流量鼻カニュラ酸素療法を用いた一酸化窒素吸入療法が安全かつ有用であった成人開心術の1例

動脈弁置換術を施行した。術前の経胸壁心エコー図検査では、大動脈弁位の最大圧較差は99.5mmHg、平均圧較差は70mmHg、弁口面積は0.85cm²であり、収縮期肺動脈圧は41.4mmHgとPHを認め、呼吸機能検査では%肺活量74.2%、1秒率67.2%と軽度の混合性換気障害を合併していた。麻酔導入時に挿入した肺動脈カテーテルでは血圧138/76 (97) mmHgに対しPAPは52/26 (32) mmHgと高値であり、周術期に経静脈的に肺血管拡張薬を投与した。術後、ICUに入室した際の平均肺動脈圧 (mean PAP : mPAP) は34mmHg、P/F ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 比は180であり、8時間後のmPAPは34mmHgとPHは改善しなかったが、少量の強心薬で血圧は128/68 (88) mmHg、中心静脈圧 (central venous pressure : CVP) は11mmHgと安定し、P/F比は180以上であったためMVを離脱した。

しかし術後1日目に突然の徐脈、動脈血酸素飽和度 (SpO_2) の低下を生じ心停止に至った。医療スタッフが直ちに心肺蘇生を行い、心拍は再開したが再挿管となった。MV管理下での循環動態安定を確認し、術後7日に再度MV離脱を試みた。PHを認めていたことに加えP/F比が200前後と酸素化が悪かったため、HFNCを用いたiNO (HFNC-iNO) が使用できるよう準備を整え抜管した。抜管後はHFNC (OptiflowTM : Fisher & Paykel HEALTHCARE、ニュージーランド) を FiO_2 0.4、流量40L/分の設定で開始したが、 SpO_2 が徐々に低下してきたため、 FiO_2 0.6、流量を50L/分へ変更するも血液ガス上 PaO_2 は63.7mmHgに低下した。2度目の再挿管を回避するため、図1のようにHFNCにNOガス管理システム（アイノフローDS；エア・ウォーター、日本）を接続し、 FiO_2 0.4、流量40L/分に設定し、iNOを10ppmで開始した。酸

素化を確認しながらNO濃度を20ppmに漸増したところ、 PaO_2 は80mmHg台へ上昇し、その後も80mmHg以上を維持した。CVPはNO開始に伴い16から10mmHgに低下し、NO濃度20ppmにおいての経胸壁心エコー図検査では推定収縮期肺動脈圧 (sPAP) は28.6mmHgと前日の肺動脈カテーテル抜去前のPAP 49/24 (34) mmHgに比べ著明に低下した。HFNC-iNO開始後16時間には PaO_2 は100mmHg前後まで上昇したため、NOを漸減し、開始後24時間で中止した。その後6時間でHFNCから酸素5L/分（単純マスク）へ変更し、酸素化および循環の安定を維持したままICUの退室に至った（図2）。

HFNC-iNO中にもう1台のアイノフローDSを用意し、サンプルラインの濃度測定器を用いて経時的にICUの環境測定を行った。なおHFNC-iNOを施行した部屋は、ICU内の容積が59.24m³（床面積21.94m²×天井までの高さ2.70m）の個室で、比色法で90%の高性能フィルタを介した清浄空気を160m³/時の流量、2回/時の回数で換気しており、施行中個室の入口は開放していた。測定点は福光らの文献¹³⁾を参考に、①患者口元2cm、②呼吸器背面、③患者足下、④看護師処置台、⑤患者から10m、⑥ICUの排気口、⑦ICU外、の7箇所を設定し、抜管前、HFNC-iNO開始後15分、1、2、4、16時間にNOおよび NO_2 の濃度を測定した。測定期は数値が安定するまで約1分間保持した。結果は、NO濃度最大濃度20ppmで、すべての測定でNOは0.8ppm以下、 NO_2 は0.1ppm以下であった。またNOはベッドから10m以遠で、 NO_2 は患者足下以遠では未検出レベルまで低下した（図3）。HFNC-iNO中の血中メトヘモグロビン (methemoglobin : MetHb) の最大値は0.8%であった。

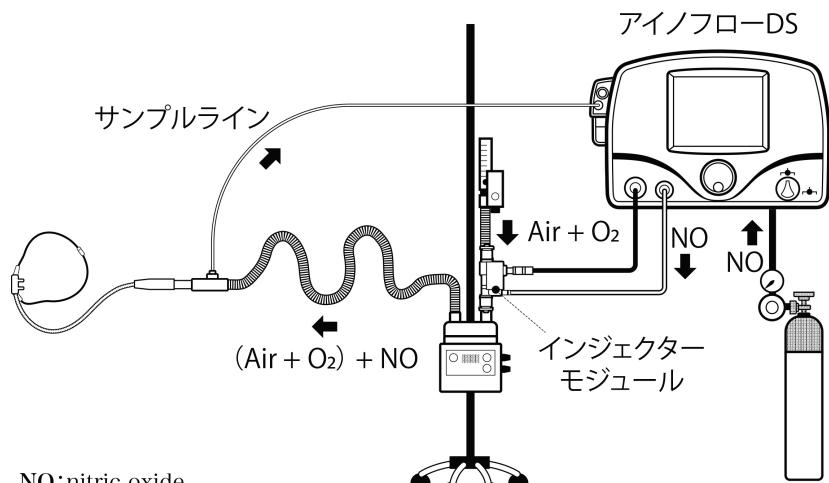
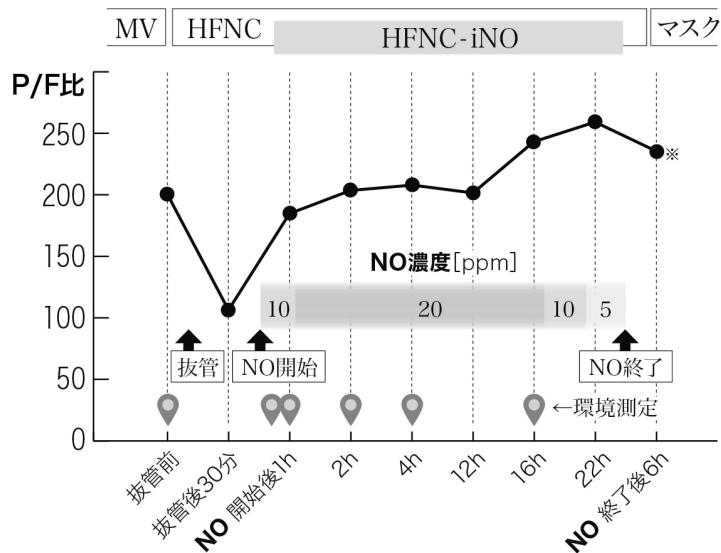


図1 HFNC-iNOの接続法

高流量鼻カニュラ酸素療法を用いた一酸化窒素吸入療法が
安全かつ有用であった成人開心術の1例



※酸素マスク5L/分の時の F_{iO_2} は0.4で計算した

P/F : PaO_2/FiO_2

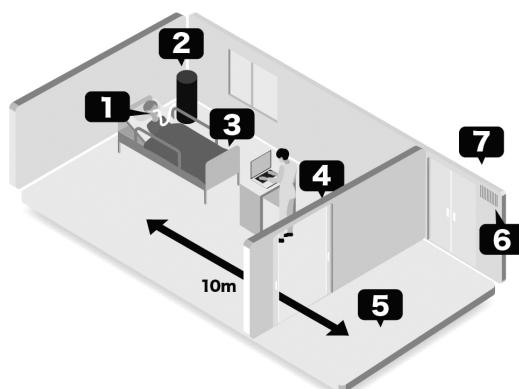
MV : mechanical ventilator

NO : nitric oxide

HFNC : high-flow nasal cannula

iNO : inhaled nitric oxide

図2 酸素化の推移



NO濃度は最大0.8ppm、10m以遠では上昇せず
NO₂濃度は最大0.1ppm、足元以遠では上昇せず

| NO(ppm) | 開始前 | 15分 | 1h | 2h | 4h | 16h |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ①口元 | 0 | 0.8 | 0.2 | 0.2 | 0.3 | 0.4 |
| ②呼吸器背側 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |
| ③足下 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| ④処置台 | 0 | 0 | 0 | 0.1 | 0.1 | 0 |
| ⑤10m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ⑥排気口 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ⑦ICU外 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| NO ₂ (ppm) | 開始前 | 15分 | 1h | 2h | 4h | 16h |
|-----------------------|-----|-----|-----|----|----|-----|
| ①口元 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ②呼吸器背側 | 0 | 0 | 0.1 | 0 | 0 | 0 |
| ③足下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ④処置台 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ⑤10m | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ⑥排気口 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ⑦ICU外 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

図3 HFNC-iNO中の環境測定

ICU医療スタッフに1時間ごとの体調変化（頭痛、気分不快、呼吸困難、動悸、その他の体調変化の有無）を聞き取り調査したが、体調変化を訴える者はいなかった。

III 考察

MV離脱後も継続してiNOを行う、または非挿管下でiNOを開始する方法の1つにHFNCとの接続法があり、Tremblayらは、急性右心不全に対し鼻カニュラまたはHFNC-iNOによりmPAPやCVPが有意に低下したと報告

している¹⁴⁾。またTominagaらは、HFNC-iNOがFontan手術患者の術後の挿管時間や入院の期間を短縮したと報告している¹⁰⁾。西迫らは、冠動脈バイパス術後の重症三尖弁閉鎖不全症による右心不全患者に対しHFNC中からiNOを開始し、循環動態の安定化と酸素化改善を得たと報告している¹¹⁾。

本症例は術前よりPHを伴った弁膜症であり、術後もPHは不变であったが、他の循環動態は安定していたためMV-iNOは行わなかった。しかし、MV離脱後にPHケ

高流量鼻カニュラ酸素療法を用いた一酸化窒素吸入療法が安全かつ有用であった成人開心術の1例

リーゼを疑う突然の循環破綻と酸素化不良を呈し、再挿管に至ったため、MV再離脱後の不安定な酸素化に対し、HFNC中にiNOを開始し改善を得た。肺動脈カテーテルは術後3日目に抜去しており、iNO開始に伴うPAPの経時的評価を行うことはできなかったが、CVPは低下し血圧は安定していた。また、経胸壁心エコー図検査ではsPAPは術前と比べ著明に低下した。これは非挿管下においてもiNOの選択的肺血管拡張作用により、肺血管抵抗の低下から肺血流の増加と右心圧軽減が生じたことに加え、換気血流比および肺内シャントの改善から血液酸素化能の向上が生じたためと考える。さらにMVの陽圧換気からの離脱と胸腔内圧の低下、NOによる一定時間のPHの改善、そして時間をかけたNOの漸減が、その後のPAPのリバウンドを抑制し、NO中止後も酸素化を維持できたと考える。

HFNCはI型呼吸不全に対し酸素化の改善と呼吸数低下に効果があり、Maggioreらは抜管後のI型呼吸不全に対して、HFNCはベンチュリーマスクに比べ有意に再挿管率が低かったことを報告している¹⁵⁾。PHを伴う開心術後において、抜管後にPaO₂の低下をきたし、ベンチュリーマスクからHFNCに移行しても改善がみられない場合、非侵襲的陽圧換気を試みることもあるが、循環動態に影響を及ぼす前に再度挿管下MV管理を選択せざるを得ないことが多い。HFNC-iNOは、MV-iNOからの抜管後のiNO継続の目的だけでなく、非挿管下にHFNCのみでは維持できないPaO₂を、NOの作用により改善させることができ、再挿管を回避する手段の1つになり得る。

一方でHFNC-iNOは、NOによる患者周囲の環境汚染が危惧される。NOは大気中に存在する窒素酸化物の1つで、大気汚染の原因として知られている。大気中では酸素と速やかに反応し、有害なNO₂へと変化する。iNOにより吸入されたNOも同様に、容易に酸化されNO₂へと変化する。NO₂は肺の組織障害を惹起し、化学性肺炎、肺胞浮腫、肺胞出血、サーファクタント活性の抑制などを引き起こす¹⁶⁾。また、NOは血液中ではヘモグロビン(hemoglobin : Hb)との親和性が酸素の10⁶倍あり、Hbと速やかに結合すると、*a*-ニトロシルHb、MetHbを経て還元Hbへと変化する。MetHbは酸素運搬能を有せず、正常でも総ヘモグロビンの2%未満で存在するが、10~20%以上に蓄積するとチアノーゼに陥る。HFNC-iNOはHFNCの機種により20~60L/分という高流量の酸素が投与され、そこに一定の濃度となるようNOが添加される。

NOの体内への取り込みは換気量に依存するため、MVから高流量のHFNCに変えても換気量が変化しなければ、理論上HFNC-iNOはMV-iNOに比べMetHbの過上昇は生じない。実際本症例ではHFNC-iNO中の血中MetHbを経時測定したが、最大0.8%であり安全範囲内で経過した。iNOは一般的にMVの閉鎖回路で投与されるが、吸引配管を用いない場合や活性炭などの吸着材を用いない場合は、直接ICU環境中に排気される¹⁷⁾。当院ではMVの呼気ポートに吸引チューブを用いることでICU外へ排気を促している。しかしHFNC-iNOは鼻腔や口腔内からNOおよびNO₂が環境中へ流出してしまうため、その濃度上昇が懸念される。本症例の経時的な環境測定では、投与NOの最大濃度20ppmにおいて、環境中の最大濃度はNOが0.8ppm、NO₂が0.1ppmであり、またHFNCの鼻カニュラ部から十分に離れることで、空気中の拡散効果により未検出レベルまで低下した(図3)。

労働現場、環境におけるNOおよびNO₂の許容濃度は、いくつかの基準が定められている。米国国立労働安全衛生研究所が定める基準では、時間加重平均値でNOは25ppm、短時間曝露限界値でNO₂は1ppm以下とされている。また、日本の環境省が設定しているNO₂の環境基準は、ザルツマン試薬を用いる吸光光度法またはオゾンを用いる化学発光法により測定した場合における測定値で、時間値の1日平均値が0.04ppmから0.06ppmまでのゾーン内またはそれ以下、と示されている。本症例のアイノフローDSを用いた濃度測定は、簡便である反面、時間加重平均値は算出できないため、これらの基準と比較することはできない。米国が定める急性曝露ガイドラインレベル(Acute Exposure Guideline Level : AEGL)では、有害性物質の曝露時間とその濃度により、想定される健康被害を3段階のレベルに分類しているが、本症例のNO₂の測定結果は、どの時間においても0.5ppmを超えると定められているAEGL-1より低い濃度であり、これは「感知レベル」で、不快な臭気、味覚、感覚刺激、あるいは軽度の無感覚性や無症候性の影響レベルとされ、一過性で非障害的であるとされている分類に当てはまる。京極らは、先天性心疾患術後の5名の児童に抜管後HFNC-iNOを行い、フィルターバッジを用いたICU環境測定において、NO₂濃度は0.010~0.018ppmと低値であったと報告している¹²⁾。Hashimotoらは、カテーテル室で肺高血圧患者5名に酸素マスクに20ppmのNOを添加した際の環境測定を行い、NO濃度はマスク流出口から25cmを超える範囲であれば有意に低下し、NO₂はどの測定点でも0.1ppm

高流量鼻カニュラ酸素療法を用いた一酸化窒素吸入療法が安全かつ有用であった成人開心術の1例

未満であったと報告している¹⁸⁾。また長岡らは、重症新生児慢性肺疾患患者にnon-invasive iNOとして低侵襲の経鼻式陽圧換気法にiNOを接続使用した際の環境測定を行い、患児から40cm以遠ではNOおよびNO₂はほぼ検出されなかつたと報告している¹⁹⁾。これらの報告は本症例の環境測定の結果と類似しており、非挿管下で使用したiNOの安全性を証明している。

ICUで働く医療スタッフへの聞き取り調査では、HFNC-iNO中に体調変化を訴える者はいなかった。しかし、iNO中は医療スタッフの安全性を危惧する報告もみられ、その症状として頭痛の頻度が高いとされており^{14, 19, 20)}、使用時には現場スタッフへの周知と体調変化の観察が必要と考える。

本症例の安全性の評価の限界として、環境測定に用いたアイノフローDSのガス濃度モニタリングの精度は、測定範囲0~10ppmのNOでは±（測定値の20%+0.5ppm）、測定範囲0~10ppmのNO₂では±（測定値の20%または0.5ppmどちらか大きいほう）であり、微量に存在するNOおよびNO₂も「0」と表記される可能性がある。今後はより精度の高い検査法を用い、安全性の評価を重ねていく必要がある。

IV 結語

HFNC-iNOは、PHを伴う成人開心術後の患者において、抜管後に使用できるiNOとしてPHおよび不安定な酸素化の改善に有用な手段の1つとなり得る。患者周囲の環境中NOおよびNO₂濃度はわずかな上昇で、十分な距離では大気中へ拡散し未検出レベルまで低下するが、患者の血中MetHbの測定、ICUの環境測定、医療スタッフの症状の確認を行い、安全性を担保しながら施行する必要があると考える。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

monary hypertension : the Japanese experience. *J Pernat Med.* 2018 ; 46 : 657-63.

- 4) Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, et al : Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass : a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006 ; 7 : 119-23.
- 5) Maxey TS, Smith CD, Kern JA, et al : Beneficial effects of inhaled nitric oxide in adult cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 2002 ; 73 : 529-32.
- 6) Lavoie A, Hall JB, Olson DM, et al : Life-threatening effects of discontinuing inhaled nitric oxide in severe respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 153 : 1985-7.
- 7) Atz AM, Adatia I, Wessel DL : Rebound pulmonary hypertension after inhalation of nitric oxide. *Ann Thorac Surg.* 1996 ; 62 : 1759-64.
- 8) Sankar A, Rotstein AJ, Teja B, et al : Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery : substudy of the Transfusion Requirements in Cardiac Surgery III trial. *Can J Anaesth.* 2022 ; 69 : 1493-506.
- 9) 小渡亮介, 鈴木保之, 大徳和之ほか : 小児心臓手術後の呼吸器離脱中に肺血管抵抗を下げる工夫 : high flow nasal cannula-nitric oxide併用療法. *日集中医誌.* 2017 ; 24 : 407-11.
- 10) Tominaga Y, Iwai S, Yamauchi S, et al : Post-extubation inhaled nitric oxide therapy via high-flow nasal cannula after fontan procedure. *Pediatr Cardiol.* 2019 ; 40 : 1064-71.
- 11) 西迫 良, 横山 健, 立石浩二ほか : ネーザルハイフローにより一酸化窒素を吸入し重症三尖弁閉鎖不全症による右心不全が改善した1症例. *Medical Gases.* 2015 ; 17 : 65-7.
- 12) 京極 都, 竹内宗之, 橋 一也ほか : 先天性心疾患術後抜管後的小児における経鼻酸素療法を利用した一酸化窒素投与の有用性と安全性. *日集中医誌.* 2017 ; 24 : 14-7.
- 13) 福光一夫, 木内恵子, 高田幸治ほか : 一酸化窒素吸入療法中のICU室内空気汚染についての検討. *日集中医誌.* 1997 ; 4 : 19-23.
- 14) Tremblay JA, Couture ÉJ, Albert M, et al : Noninvasive administration of inhaled nitric oxide and its hemodynamic effects in patients with acute right ventricular dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019 ; 33 : 642-7.
- 15) Maggiore SM, Idone FA, Vaschetto R, et al : Nasal high-flow vs Venturi mask oxygen therapy after extubation: effects on oxygenation, comfort and clinical outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 ; 190 : 282-8.
- 16) Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm BA, et al : Mechanisms of peroxynitrite-induced injury to pulmonary surfactants. *Am J Physiol.* 1993 ; 265 : 555-64.
- 17) 阪井裕一 : 小児ICUにおけるNO吸入療法. *ICUとCCU.* 1995 ; 19 : 1037-43.
- 18) Hashimoto K, Hashimoto A, Kishimoto A, et al : Operator safety zone during the nitric oxide inhalation vasoreactivity test for pulmonary hypertension patients. *Advanced Biomedical Engineering.* 2017 ; 6 : 88-94.
- 19) 長岡貢秀, 牧本優美, 猪又智実ほか : 非侵襲的-一酸化窒素吸入療法を施行した重症新生児慢性肺疾患の一例. *日周産期・新生児会誌.* 2020 ; 56 : 182-7.
- 20) 金子武彦 : NO使用中室内環境と医療従事者に対する配慮. *臨床麻酔.* 2009 ; 33 : 973-83.

参考文献

- 1) Rossaint R, Falke KJ, López F, et al : Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993 ; 328 : 399-405.
- 2) Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III, et al : Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 1997 ; 336 : 605-10.
- 3) Suzuki S, Togari H, Potenziano JL, et al : Efficacy of inhaled nitric oxide in neonates with hypoxic respiratory failure and pul-