

Nitric Oxide の吸入方法

西 村 匡 司*

はじめに

1987 年に Nitric Oxide (NO) が endothelium-derived relaxing factor (EDRF) の主要物質であることが発見されて以来¹⁾²⁾、多くの分野の科学者の関心が NO にそそがれるようになった。臨床応用が最も進んでいるのは呼吸管理の分野であり、呼吸不全患者への投与は驚くべき速度で増加しつつある^{3)~6)}。NO の臨床応用の歴史の短さに比較してその注目度はけた外れであり、患者への投与に際しては多くの解決すべき問題が残されたまま臨床応用が先行している。ここでは、NO の吸入方法を具体的に示すとともに、NO 吸入に伴う注意点について述べる。また、人工呼吸管理は小児と成人で使用する呼吸器、その呼吸器の作動様式が異なり、それに伴い NO の吸入方法も異なるので、この項では成人の場合についてのみ述べる。

1. NO の役割

内因性 NO は実に多様な生理学的作用を持っている。これについては、各分野において多くの論文があるので、それらを参照されたい。人工呼吸管理領域で最も注目される NO の特徴は血管拡張作用である。NO 吸入により肺血管が拡張するため肺高血圧症を伴う疾患に投与されている。

他の血管拡張薬と異なり、吸入された NO は体血管への影響はない。したがって、選択的な肺血管拡張薬であり、まずこの点が他の血管拡張薬と異なる点である^{7)~9)}。さらに、ガスの状態で吸入させることができる点で他の分野に先駆けて、この分野で臨床応用が進んだものと考えられる。静脈内投与の血管拡張薬は換気の悪い肺胞への血流も増加させるので換気/血流の不均衡が増悪するが、NO の場合には換気されている肺胞への血流が増加するので換気/血流比は改善する¹⁰⁾。以上の 2 点が临床上注目されている。

2. 患者への投与

NO ガス吸入の適応と濃度 (表 1)

NO ガス吸入の目的には肺高血圧症の治療と酸素化能の改善の 2 つが挙げられる。肺高血圧症の治療では、酸素化能の改善を目的として使用する場合に比べて高濃度の NO が必要と考えられている⁵⁾。酸素化能の改善を目的とするときには 20 ppm 以下で一般には十分な効果が得られる³⁾。この濃度で効果のない症例で吸入濃度を高くしても、まず効果は期待できない。ただし、まれに 20 ppm で効果がない症例で 40 ppm で効果のみられることがあるので、一時的に試してみる価値は否定できない。投与方法としては、まず上限値の NO (20 ppm) で有効性を判断したのち、速

表 1 NO 吸入療法の適応と吸入濃度

NO 吸入の適応	吸入濃度
1. 酸素化の改善 2. 肺高血圧症の治療 3. 右心系の仕事量軽減	1 の目的に対しては一般に 20 ppm で十分な効果が期待できる。 2, 3 の目的に対しては 80 ppm の高濃度が必要となることもある。 重要： いずれの場合にも臨症上、治療効果の認められる最低濃度で管理すること。また、可能な限り早期に NO から離脱させる。

* 兵庫医科大学麻酔学教室 (〒 663 西宮市武庫川町 1-1)

やかにできる限り低濃度のNOを使用するようにする。酸素化の改善はパルスオキシメータにて評価できる。また、NOの維持濃度まで吸入濃度を下げる時もパルスオキシメータでモニタしながら行う。NOの効果発現は速やかであるため、吸入濃度増減の効果は5から10分経過をみれば十分評価することができる(図1)。

投与システム

投与システムについても画一的なものはない。病態が変われば投与方法も変わるが、基本的には自発呼吸下か、調節呼吸下かということが最も大きな因子となる。

自発呼吸下での投与(図2)

マスクを使用して吸入させる際には、定常流を使用することになる。この場合には、ブレンダー

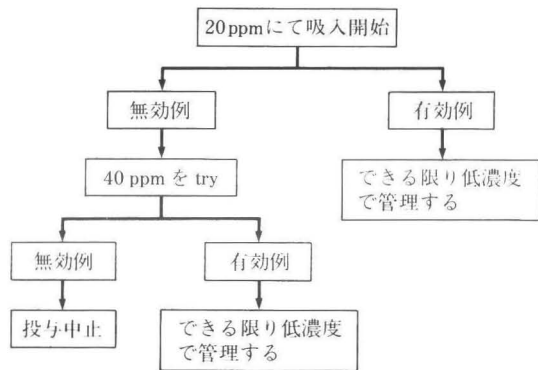


図1 ARDSに対するNO吸入療法のフローチャート(詳しくは本文参照)

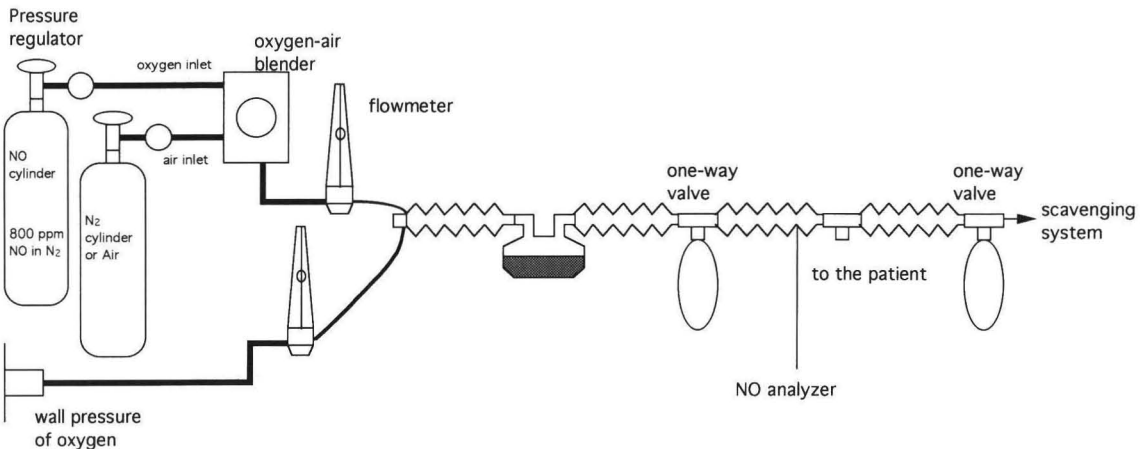


図2 自発呼吸下にNOを吸入させるシステムの模式図

で適切な濃度に調節されたNO(窒素または空気)で希釈)と酸素の流量をそれぞれ正確な流量計でコントロールして、患者に任意の濃度のNO、酸素濃度のガスを供給するようにする。rebreathingの発生しないよう注意が必要である。

人工呼吸器で管理中の患者(図3)

人工呼吸器を通してガスを供給するときは違ったシステムが必要である¹¹⁾。NOの供給方法として、人工呼吸器の手前でNOガスを混合する方法と呼吸器回路内で行う方法がある。呼吸器回路でNOガスを混合するとNOと酸素の共存時間が短くなりNO₂の産生を低く抑えることができる点で有利である。しかし、高濃度のNO吸入の危険性、回路が複雑となる、正確かつ高価なフローコントローラーが必要、回路トラブルの危険性が高くなるなどの問題が多い。これに対し、人工呼吸器の手前よりNOを供給する方法では、酸素-空気ブレンダーがあればどのような場合にも使用可能であり、患者への高濃度NOの危険性が低いこともあわせ、成人型の人工呼吸器では呼吸器の手前でNOガスを混合する方法が基本である¹²⁾。

人工呼吸器の手前でブレンダーによりNOガスを混合する場合には、ブレンダーの酸素側InletとNOポンペを、空気側Inletと中央配管の圧縮空気(またはN₂ポンペ)とを接続する。これにより、まずNOポンペのガスが空気(またはN₂)により希釈される。次に、このブレン

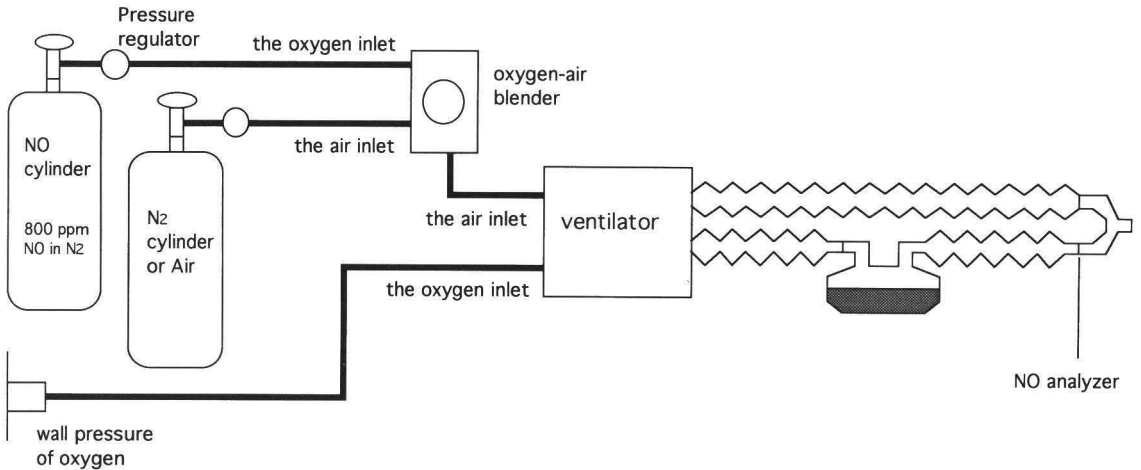


図 3 人工呼吸中に NO を吸入させるシステムの模式図 (詳しくは本文参照)

ダーからの Outlet と人工呼吸器の空気側 Inlet を接続する。人工呼吸器の酸素側は普段どおりに酸素を接続する。ここでの注意点は、人工呼吸器の空気側から入ってくるガスの酸素濃度は 20.9% ではないということである。このため、人工呼吸器より出てくるガスの酸素濃度は人工呼吸器の設定値と異なる。したがって、酸素濃度計による吸入気の酸素濃度測定は必須である。また、呼吸器の酸素濃度の設定を 100% にすると NO が吸入されなくなるのでこの点にも注意が必要である。この方法では呼吸器内で NO ガスと酸素の混合が始まるので NO₂ の産生が問題となる。特に、リザーバを内蔵している呼吸器 (Servo 900 B[®], 900 C[®], Bear 1000[®] など) では NO と酸素の共存時間が延長し、NO₂ の産生量が増加する危険性があるので注意が必要である¹³⁾¹⁴⁾。リザーバを内蔵しない人工呼吸器 (Puritan-Bennett 7200 ae[®], V.I.P. Bird[®], Siemens Servo 300[®] など) では NO ボンベのガスを圧縮空気で希釈してもよいが、リザーバを内蔵している人工呼吸器では NO ガスの希釈は N₂ で行うべきである。

離脱方法

NO 吸入により NO synthase が抑制されるため NO 中止により rebound 現象が起こることがある。6 時間程度でも十分 rebound は発生するので、短時間の吸入後でも安心できない (per-

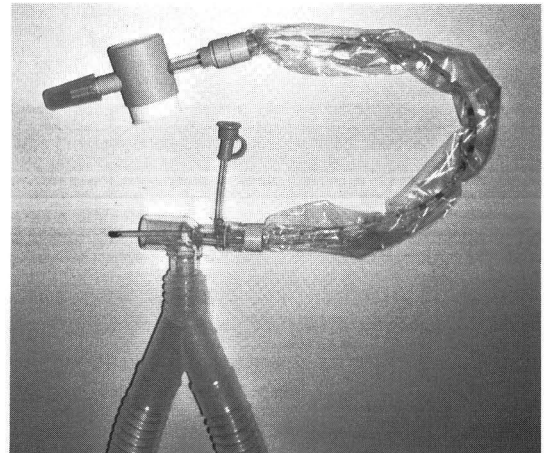


図 4 呼吸器回路をはずすことなく、気管内吸引が可能な吸引チューブ。市販されている。

sonal communication)。離脱方法として決まった方法はないが、1 日 1 回数分間 NO 吸入を中止し、その反応を見ることで NO の必要性を判断する方法が一般的である¹⁵⁾。何 ppm まで吸入濃度を下げれば安全に中止できるかといった報告もないので、個々の症例で観察を十分に行うことが重要である。

NO 吸入中の気管内吸引

人工呼吸管理中は気管内吸引は必須の手技である。しかし、気管内吸引前に純酸素で preoxygenation を行うと NO の吸入が中断される。また、吸引中も従来の方法では NO 吸入が中断さ

表 2 NO 吸入時の注意点

1. NO は非常に低濃度で使用するため、NO シリンダーから患者までの間での希釈が計算通りにならないことが多い。したがって、少なくとも吸入開始時、濃度変更時には必ず濃度測定をする。
2. 実際の吸入酸素濃度は人工呼吸器の設定値と異なるので酸素濃度計による吸入酸素濃度のチェックは必須。
3. 血中メトヘモグロビンが NO 吸入により増加するので、吸入中は1回/日はメトヘモグロビンの血中濃度を測定する。
4. NO₂ 吸入の危険性。人工呼吸器はリザーバを内蔵しないものが望ましい。高濃度 NO および高濃度酸素の投与はできるだけ避ける。NO>20 ppm の時は NO シリンダーから出てくるガスの希釈は圧縮空気の代わりに窒素 (N₂) を使用する。
5. 気管内吸引まえに純酸素で preoxygenation をしない。できれば in-line の吸引システムを使用する。
6. 長期吸入により内因性 NO の産生が減少すると考えられている。離脱時には rebound 現象に注意。
7. 呼気ガスの排気システム。環境汚染しないように呼気ガス排気システムが必要。ただし、呼気弁の下流に抵抗が加わったり、吸引による陰圧がかかると人工呼吸器が正常に作動しなくなる。

表 3 NO シリンダーの管理

1. NO シリンダーの NO 濃度については一定の規格がなく、各社が要求に応じてさまざまな濃度のシリンダーを作成しているので、使用に際してはシリンダーの NO 濃度を必ず確認する。
2. 酸素-空気ブレンダーは一般に2つの Inlet の圧が極端に異なると正確に作働しない。したがって、ブレンダーで NO ガスを希釈する時、適宜 NO シリンダーの圧を確認する。NO ガスの希釈に N₂ を使用するときはその圧も確認する。
3. NO シリンダー交換後は各接続部 (高圧部分) からのリークをチェックする。ほとんどの場合リークは感じたり、リーク音が聞こえたりしないので、“leak detector (表面活性剤)” を用いる。

れてしまう。NO 吸入中は in-line のまま気管内吸引のできるシステムを使用することが望ましい (図 4)。

3. NO の限界と問題点

NO の限界として、① responder と non-responder の予測ができない。② 長期吸入の安全性については確立されていない。③ 医療スタッフがどの程度暴露されているのか不明。また、医療スタッフへの安全性についても不明。④ NO₂ 産生の問題、特に肺内でどのような反応が起きているのか分かっていない¹⁶⁾⁻²¹⁾。⑤ 測定器の問題。現在 chemiluminescence 法が gold standard とされているが、この方法にも多くの問題がある²²⁾。特に、NO₂ の測定については問題が多いので測定器の構造にも注意が必要。その他、吸入中の注意点、チェック事項については表 2、表 3 にまとめた。

最後に、NO は選択的肺血管拡張薬として非常に有用である。しかし、NO の吸入は現在、世界のどの国においても実験的使用の域を出ないものである。使用に際しては十分な準備 (NO 濃度測定器は必須) と知識 (特に危険性と限界) が必要である。安易な使用が“緊急避難”といったような言葉で正当化されることのないよう、また NO 吸入による事故が発生しないことを期待するものである。

参考文献

- 1) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, 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 biologi-

- cal activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327 : 524-526, 1987
- 3) 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
 - 4) 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 of pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology* 80 : 761-770, 1994
 - 5) Roberts JD, Polaner DM, Lang P, et al : Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* 340 : 818-819, 1992
 - 6) Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, et al : Long-term inhalation of low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 19 : 443-449, 1993
 - 7) Frostell C, Fratacci M, Wain JC, et al : Inhaled nitric oxide ; A selective pulmonary vasodilator reversing hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 83 : 2038-2047, 1991
 - 8) 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
 - 9) Puybasset L, Stewart T, Rouby J, 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
 - 10) Pison U, Lopez FA, Heidelmeyer CF, et al : Inhaled nitric oxide reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction without impairing gas exchange. *J Appl Physiol* 74 : 1287-1292, 1993
 - 11) Wessel DL, Adatia I, Thompson JE, et al : Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 22 : 930-938, 1994
 - 12) 西村匡司, Kacmarek RM : 急性呼吸不全に対する Nitric Oxide 吸入療法. *集中治療* 5 : 1041-1051, 1993
 - 13) Nishimura M, Kacmarek RM, Hess D, et al : Delivery of nitric oxide (NO), with the Puritan-Bennett 7200 ae and Siemens Servo 900 C ventilators. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : A 426, 1994
 - 14) Nishimura M, Kacmarek RM, Hess D, et al : The effect of functional residual capacity (FRC), on nitrogen dioxide (NO₂), levels in a lung model during nitric oxide (NO), administration. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : A 426, 1994
 - 15) Zapol WM, Falke KJ, Hurford WE, et al : Inhaling nitric oxide ; A selective pulmonary vasodilator and bronchodilator. *Chest* 105 : 87 S-91 S, 1994
 - 16) Bouchet M, Renaudin M, Raveau C, et al : Safety requirement for use of inhaled nitric oxide in neonates. *Lancet* 341 : 968-969, 1993
 - 17) Miyamoto K, Aida A, Nishimura M, et al : Effects of humidity and temperature on nitrogen dioxide formation from nitric oxide. *Lancet* 343 : 1099-1100, 1994
 - 18) Sauenie G, Berg A, Saint-Maurice J, et al : Measurement of nitrogen dioxide formation from nitric oxide by chemiluminescence in ventilated children. *Lancet* 341 : 969, 1993
 - 19) Frampton MW, Morrow PE, Cox C, et al : Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 143 : 522-527, 1991
 - 20) Stephens RJ, Freeman G, Evans MJ : Early response of lungs to low levels of nitrogen dioxide. *Arch Environ Health* 24 : 160-179, 1972
 - 21) Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, et al : The biology of nitrogen oxides in the airway. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 538-551, 1994
 - 22) Mathews RD, Sawyer RF, Schefer RW : Interferences in chemiluminescence measurement of NO and NO₂, emissions from combustion system. *Environ Sci Technol* 11 : 1092-1096, 1977