

NO 吸入療法（国立小児病院の場合）

藤原寛行* 宮坂勝之*

1. はじめに

現在までに NO（一酸化窒素）の肺血管拡張作用についての報告は多数あるが¹⁾²⁾、安全対策を含めた投与方法に関する検討は少なく、各施設が独自に投与方法を工夫し施行しているのが現状である。今回 NO 投与方法に焦点を絞り、当院における現在の投与方法を紹介し、その安全性について検討を加えたいと思う。表 1 には当院で遵守している一酸化窒素吸入療法のガイドラインを示す。安全に治療を行うためには最低限、このようなガイドラインに従って NO 吸入療法を施行しなければならない。

2. NO 吸入療法（他施設の場合）

当院での NO 投与回路を説明する前に、諸外国での NO 投与方法について簡単に紹介する。アメリカの MGH から報告されている成人用回

路は、800 ppm の窒素バランス NO ボンベを用い、人工呼吸器より手前で空気と混合させ、さらに人工呼吸器内で純酸素と混合させ目的の NO 濃度と酸素濃度を調節し、患者に投与している³⁾。この回路から推測されることは、NO と酸素の接触時間が非常に長く、NO₂ 産生の増加が予測されることや、人工呼吸器が NO によって腐食されることなどである。また、人工呼吸器内での NO ガスのリークなども問題となりうる。Fig. 1 はスウェーデンからの報告である⁴⁾。質量流量計を組み込んではあるが、やはりこのシステムも人工呼吸器の手前で NO と酸素が混合され、MGH のものとほぼ同じシステムとなっている。これらのシステムに共通していることは、NO と酸素の接触時間が長いために NO₂ の産生が増加することが懸念されること、1,000 ppm 以下の窒素バランスの NO ボンベを用いているため 99% 以上の高濃度酸素の投与が不可能であることな

表 1 一酸化窒素 (NO) 吸入療法のガイドライン

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 予め施設の倫理委員会等を介し臨床応用のガイドライン等を決めておく。 2) 臨床応用に先立ち、患者、患者家族に十分にその得失を説明し、同意を得る。 3) 使用する機器の性能及び限界を十分に理解し、周囲の関係者にも徹底する。
(特に吸入酸素濃度、吸入 NO 濃度の信頼性、安定性、発生 NO₂ 濃度等) 4) NO 投与に際しては、方法は問わないものの、少なくとも吸入ガス NO、NO₂ 濃度の測定、患者血中メトヘモグロビン濃度の定期的なチェックを行える体制を確認する。 5) 余剰ガスの排除を行い、室内、環境への NO、NO₂ の拡散を最小限にする。
また、定期的に室内 NO₂ 濃度のチェックが行える体制とする。 6) NO ガスは麻酔薬に準じた取り扱いを行う。
即ち、他の医療ガスと混同されない識別をつけ、特定の場所に保管する。 |
|---|

小児医療研究委託「乳幼児期の重症呼吸循環不全の病態と治療に関する研究」班〔H5公-02〕

* 国立小児病院麻酔集中治療科（〒154 世田谷区太子堂 3-35-31）

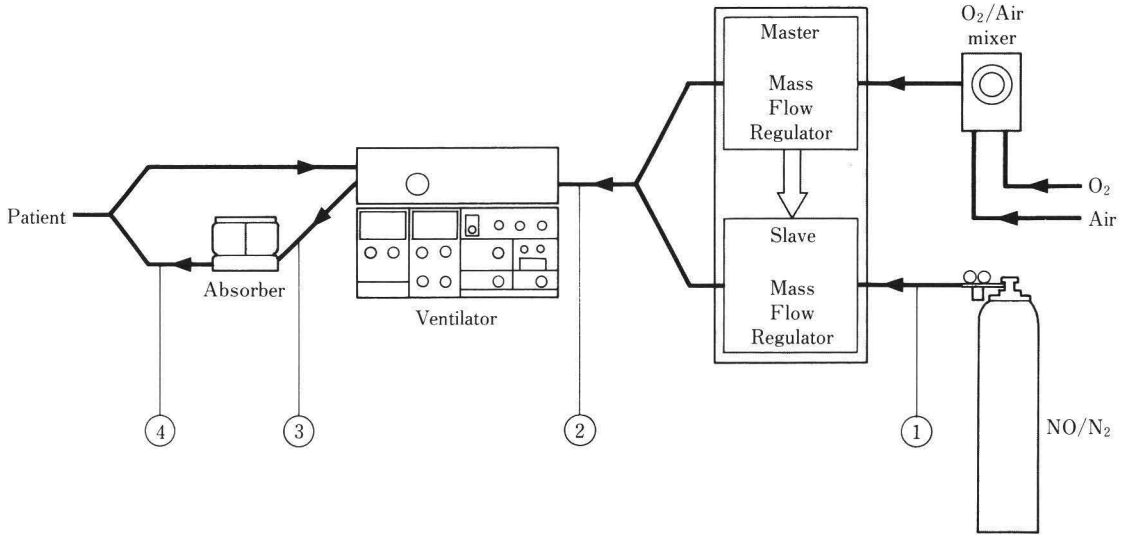


Fig. 1

(Stenqvist O, Kjelltoft B, Lundin S : Evaluation of a new system for ventilatory administration of nitric oxide. Acta Anaesthesiol Scand 37 : 687-691, 1993 より転載)

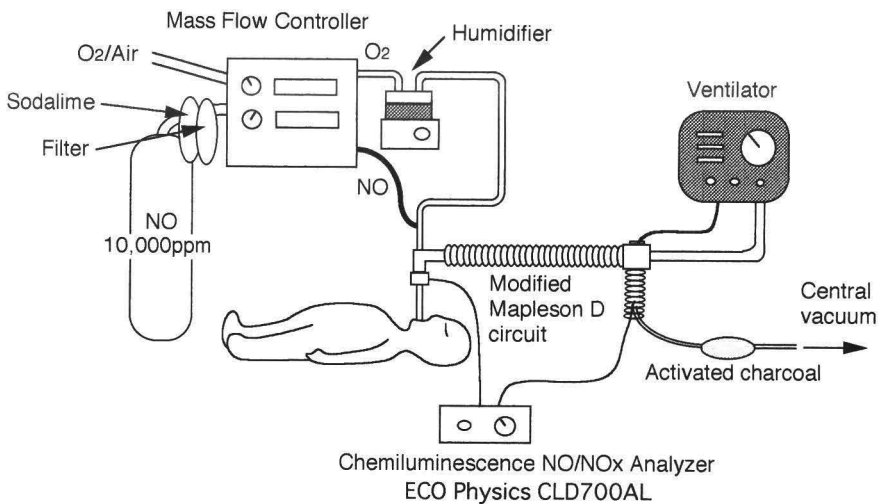


Fig. 2 NO delivery system using mass flow controller and T-piece

ど、実際の臨床の現場において無視できない問題を抱えていることである。最近になって諸施設から、特に小児の呼吸回路においては NO と酸素の合流点をできるだけ患者の近くにもっていく方法がとられており、報告されている⁵⁾。

3. NO 吸入療法 (国立小児病院の場合)

現在われわれの施設で用いている NO 供給シ

ステムを Fig. 2 に示す。概略は窒素バランス 10,000 ppm に配合されたボンベからの NO を、質量流量計を用いて、あらかじめ設定された濃度の酸素と患者の手前わずか数十 cm で混合させて目的の濃度の NO とし患者口元まで運び、Mapleson-D 回路にて投与方法をとっている⁶⁾⁷⁾。特徴を列挙すると、① NO ボンベの濃度は欧米など多くの施設で用いられている 800 ppm

～1,000 ppm とせず、10,000 ppm を採用し、対酸素流量比を少なくすることにより99.9%以上の高濃度酸素投与を可能とした、② NOポンベと患者の間にはNO₂吸着の目的でソーダライムを組み込んだ、③ 流量計には質量流量計を用いたため、回路内圧の影響をうけずに、また腐食の心配もなく低流量のNO供給を可能とした、④ 酸素/空気の混合キャリアガスの流量とNOの流量を別々にコントロールし、加湿器の後で混合することにより、加湿器内での硝酸、亜硝酸の産生を防ぎ、またNO/O₂接触時間をも減少させた、⑤ NO/O₂の混合点を患者の口元手前約70～80 cmの近距離とし(容積にすると10 ml)、NO/O₂接触時間を減少させた、⑥ 換気回路にはMapleson-D回路を用いた、⑦ 患者に投与した後の排気およびモニターからの排気は、排気システム中に活性炭を用いNO、NO₂を吸着させた後、中央配管より吸引、排気とした、⑧ モニター方法は、エレクトロケミカル法、またはケミルミネッセンス法のいずれかで、NO濃度、NO₂濃度を持続モニターしている、などが挙げられる。

4. 10,000 ppm の利点

10,000 ppm 窒素バランス NO ポンベを使用する利点を表2にまとめた。私達が10,000 ppmのポンベを選択した理由は、日頃臨床で用いられる数十ppmのNO濃度を得ようとするとき、10,000 ppmのNOポンベの場合、NOの流量は酸素/空気の流量に対して、1/100～1/1,000の流量で済む計算となるため、結果として99.9%以上の高濃度酸素投与が可能となるからであり、さらに加湿の低下も来さないからである。これに対し、低濃度のNOポンベを用いると、NOの流量(というよりはほとんど99%以上が窒素)、すなわち酸素を含まないガスの流量を上げなければならず、酸素濃度を十分に上げられない場合が生じ、重症の患者に対しては非常に不利である。高濃度ポンベにより微量なNOを大量の酸素/空気混合ガスに混ぜるために、ガス濃度が安定するのに必要な混合容積は少量で済み、患者口元での混合が可能となり、NO₂産生を抑えることができるばかりでなく、加湿は酸素/空気の方だけで、

表2 10,000 ppm 窒素バランス NO ポンベの利点

高濃度酸素投与が可能 混合容積の減少 長期使用が可能

NOガスの方には必要としないため、NOに対して加温、加湿が直接なされず、安全な吸気加湿が可能となる。さらに1本のポンベが長期間使え、交換時のNO中断による肺高血圧等のリバウンドが予防でき、交換による様々なリスク(リーク、破損など)の軽減にもつながることはICU内で安全にNO投与を行ううえで重要なことと考え、私達は10,000 ppm NOポンベを用いている。

5. 質量流量計の原理

次に私達が流量計として用いている質量流量計の模式図をFig.3に示す。メインフローからの側流を2つのコイルに通すことにより生じたコイル間の温度差をコイルの抵抗値の差として検出し、流量調節バルブにフィードバックをかけて流量を調節する⁸⁾。この温度差はここを通過する物質の質量に相関関係があり、回路内のバックプレッシャーを受けずに、設点した流量のNO供給が可能となる。表3に質量流量計の利点をまとめた。安定微量流量調節が可能であることが利点となり、10,000 ppmのNOポンベを安全に用いることができる。例えば10 L/mのキャリアガス(酸素と空気の混合ガス)に対して10 ppmのNO濃度を得ようとするならば、わずか10 ml/minのNOを流す計算になり、キャリアガスに比してわずか1/1,000の流量を、変動する回路内圧に対して投与することになる。従来の機械式流量計を用いることには、たとえ微量流量計を用いたとしても限界がある。質量流量計には圧や抵抗の影響を受けない安定した投与、さらに流量計の傾きや位置の影響もない投与が保証されるという利点がある。また、電子制御できるため、一定の濃度以上にNOが上昇しないようなfail safe機構を組み込んだり、なんらかの原因で酸素流量が減少した際、緊急的にNOをカットする機構を組み込んだり、アラーム機構を付加したりと安全

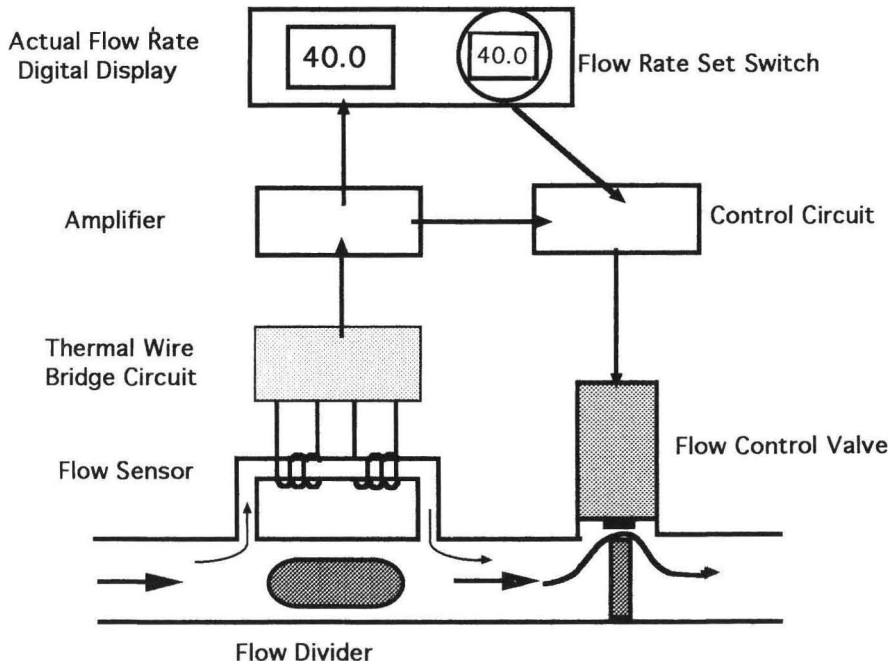


Fig. 3 Mass flow-meter の原理 (模式図)

表 3 質量流量計の利点

圧、温度の影響を受けず微量調節が可能 電子制御が可能 (安全機構, アラーム機構) 腐食されにくい

対策の面からも有用と考える。さらに NO には腐食性があり、従来の機械式流量計では長期間の使用には不向きであるのに対し、質量流量計は腐食されにくいため長期間安定して使用できる利点も挙げられる。

6. NO₂ についての考察

NO と酸素の反応により生体に有害である NO₂ が産生される⁹⁾。NO₂ 産生は NO と酸素の接触時間やおのおの濃度に比例して増加することが予想されるため、私達はまず、回路長と NO₂ 産生について Fig. 4 のような回路を用いて検討した。実験の目的上、0 m のところ (私達の回路における患者の口元に相当する) で既に 1 ppm 前後の NO₂ が測定できるように工業用の NO ボンベを用いて実験を行った。この回路に 50 ppm の濃度の NO を流し、各ポイントにおけ

る NO₂ の濃度を測定した。結果は、距離が長くなるに従い NO と酸素の接触時間が長くなり、より多くの NO₂ が産生されることが確認され、できる限り NO と酸素の接触時間を減らす目的で、患者のすぐ手前に混合点を置く回路を考案した。また、キャリアガスを 5 L/min から 10 L/min に増加させると NO と酸素の接触時間が短縮され、NO₂ 産生がさらに抑えられることがわかった。回路内の NO₂ 値はまだ議論のあるところであり、各施設がさらに NO₂ 濃度を下げる努力をする必要がある。結論として、私達のシステムでは酸素との接触時間を短くし、キャリアガスを 10 L/min とすることにより、NO₂ 20 ppm 程度の投与濃度の場合、NO₂ 産生を 0.05 ppm と環境基準レベルの低濃度に抑えることが可能となっている。

今回の実験でも明らかのように、工業用 NO ガスをはじめから比較的高濃度の NO₂ を含有している可能性があり、ボンベの NO 濃度だけでなく、NO₂ 濃度にも十分に注意を払う必要がある。

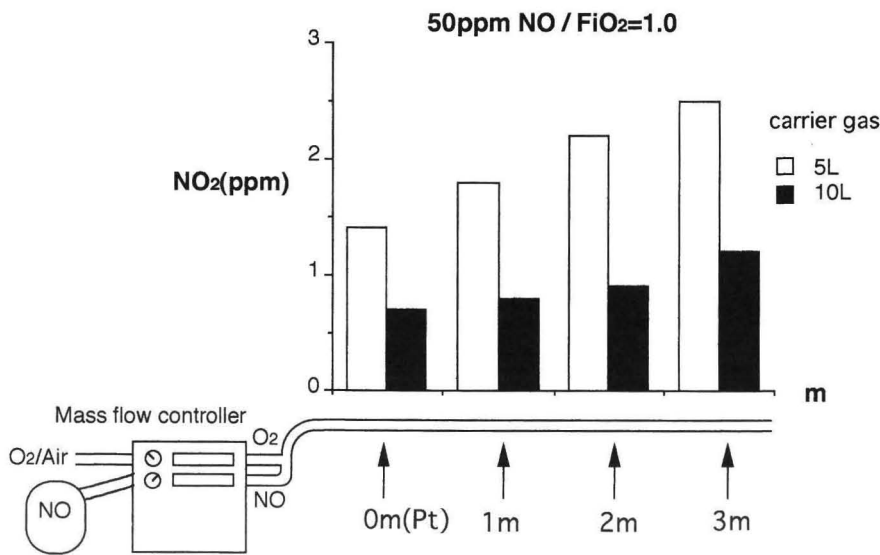


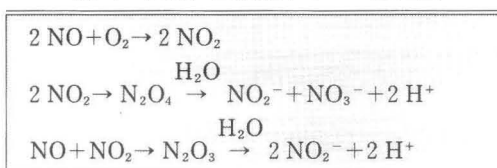
Fig. 4 回路長と NO₂ 産生の関係

7. 加湿器

NO は回路内で酸素と反応し二酸化窒素に変化しさらに水と反応して硝酸，亜硝酸イオンに変化する。表 4 に NO から硝酸，亜硝酸イオンが産生されるとき化学式を示す¹⁰⁾。回路内の過剰な硝酸，亜硝酸イオンは，加湿器や回路内の水の pH の低下を来し，気道や肺を直接障害する可能性を持つため，NO₂ 産生の問題と同様注意しなければならない¹¹⁾。

Fig. 5 は 100% 酸素下で 40 ppm の NO を加湿器を通過させ患者に投与したときの，加湿器内の水と回路内患者口元付近に結露した水滴中の硝酸，亜硝酸イオン濃度を，液体クロマトグラフィー法により経時的に測定したものである。グラフは横軸に時間をとり，縦軸の黒丸印に硝酸イオン，白丸印に亜硝酸イオン濃度を示した。この実験では加湿器内に，通常の臨床で行われるように加湿器の水がなくなる前に水をつぎたしたため，一時的に濃度が下がっているものの，時間と共にその濃度が上昇するのが観察された。右側は同じ時間の患者口元に結露した加湿の水の中の硝酸，亜硝酸イオン濃度をプロットしたもので，加湿器の中と比べ低値ではあるものの，共に検出された。しかし pH に関しては常に 5.2~5.4 を示

表 4 硝酸，亜硝酸イオンの産生式



し明らかな酸性への傾きは認められなかった。

私達は低濃度といえども，加湿器内にて硝酸，亜硝酸イオンがこの様に一時的にも上昇傾向を示すことは好ましくないと考え，NO は加湿器をバイパスした後で酸素と合流するような回路とした。すなわち，この回路では NO は直接加湿器によって加温，加湿されることなく患者の手前のチューブの中で加湿された酸素と合流することになる。10,000 ppm の NO ポンペを使っているため NO のみの流量は酸素に比べ非常に低流量で済むためにこの方法が可能になっている。本回路にてその後に行った実験では，加湿器内の硝酸，亜硝酸濃度の低下が認められた。患者口元での硝酸，亜硝酸イオン濃度は先に施行した実験結果と比べ明らかな差はなく，患者の近くで NO と酸素を混合させることによるデメリットは認められなかった。Fig. 6 は加湿器をバイパスする新しい回路で，長時間持続して測定した患者口元におけ

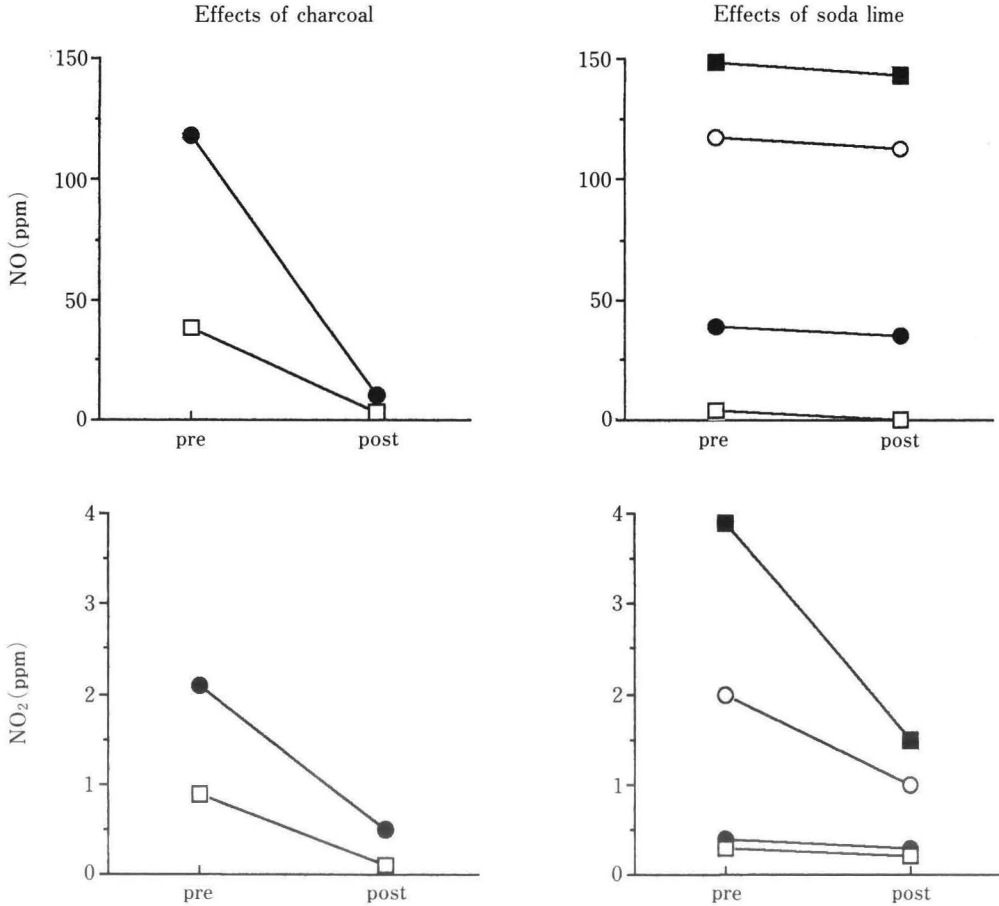


Fig. 7 charcoal and sode lime

大の利点である。ICU内の使用ではできるだけ単純で簡便な回路が安全の面からも必要である。通常の症例ではこの回路の呼気枝末梢をNewport E-100®に接続し調節換気を行なうが、HFO (ハミングV®)でも同様に行えた。さらに、気管内吸引時はNewportとの接続部をバッグに付け替えることによりNO投与を中断することなく安全に施行できる利点がある。しかしこの回路では、NO₂産生予防の面からもガスを比較的多量に消費し、加湿が難しいという欠点があり、強力な加湿器を用い十分な加湿を行うことや、ガス排除を余剰ガスシステムを介して中央配管より行うことなどが必要となる。

9. 活性炭とソーダライム

NOおよびNO₂に対する活性炭とソーダライムの吸着能を調べた実験結果をFig. 7に示す。活性炭とソーダライムに数種類の濃度のNOを通過させたとき、その前後におけるNO、NO₂濃度の変化をケルミンネセス法により測定したが、活性炭はNO、NO₂共によく吸着するのに対し、ソーダライムのNO吸着能はわずかで、選択的にNO₂のみ吸着することがわかる。そこで回路の排気システムには活性炭を、患者より手前にはソーダライムを配置することとした。これにより排気ガス中のNO、NO₂濃度の減少、患者吸気中のNO₂濃度の減少を得ることが期待できる。

10. モニター

通常の投与ガスのモニターにはドレーゲル社製のNOメーター（エレクトロケミカル法）を用いている。このモニターは回路内圧や湿度の影響を容易に受け、測定値に誤差を生じやすいため、当院では持続的に回路内よりサンプリングしたガスを圧力をかけずに電極面に流すことにより安定したモニターを可能とした。この工夫によりエレクトロケミカル法であるこのモニターは測定値全域にわたりケミルミネッセンス法に非常に高い相関関係を示した。軽量で比較的廉価なため、NO測定には有用であるが、同時にNO₂は測定できないためNO₂モニターを別に用意しなくてはならない。当院では最近、ケミルミネッセンス法を実際のベッドサイドにて使用し、NO、NO₂を同時に持続モニターしている。この方法においても、測定ガスをサンプリングしているが、サンプリングチューブの長さ自体も、NO₂の測定値に影響を及ぼす可能性があることを注意しなければならない。

11. まとめ

1) 10,000 ppm NOポンベ、質量流量計、Mapleson-D回路、NOメーターを用いた安全で確実なNO投与方法を開発した。

2) NOと酸素の接触時間を短縮させることにより、NO₂発生を減少させることができた。これにはNO/O₂の混合点の問題や、加湿器の位置などが関与している。

3) システム内にソーダライムと活性炭を組み込み、回路内のNO₂と排気中のNO、NO₂を吸着させた。

4) 持続的にNO、NO₂濃度をモニターすることが必要である。

5) 機械式流量計（ロタメーター）や他の減圧弁を流用してのNO吸入療法は慎むべきと考える。

以上、当院でのNO吸入療法を投与方法を中心に紹介した。

今後NOが、有用である薬剤として広く認められるためには、患者、そして医療者サイドに

とつても、安全であるNO投与方法の確立が必要であり、使用者にはその自覚が必要となる。安全対策を含めた投与方法の確立は急務であり、様々な分野からの研究が待たれるところである。

参考文献

- 1) Higenbottam T, Pepke-Zaba J, Scott J, et al : Inhaled "endothelium derived relaxing factor" (EDRF), in primary pulmonary hypertension (PPH) [Abstract]. Am Rev Respir 137 : (Part 2), A 107, 1988
- 2) Roberts JD, Polaner DM, Lang P, et al : Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Lancet 340 : 818-819, 1992
- 3) 西村匡司, Kackmareck RM : 急性呼吸不全に対するNitric Oxide吸入療法. 集中治療 5(10) : 1041-1051, 1993
- 4) Stenqvist O, Kjelltoft B, Lundin S : Evaluation of a new system for ventilatory administration of nitric oxide. Acta Anaesthesiol Scand 37 : 687-691, 1993
- 5) Wessel DL, Adatia I, Thompson JE, et al : Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. Crit Care Med 22(6) : 930-938, 1994
- 6) Masao Takata, Katsuyuki Miyasaka, Hirokazu Sakai, et al : Inhaled Nitric Oxide and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. Acta Pediatric Japonica (in press)
- 7) 藤原寛行, Carla Liberatore, 阪井裕一ほか : NO吸入療法—投与方法を中心に. 日本集中治療学会雑誌 1 : S 164, 1994
- 8) Widmer AE, Fehlman R, Rehwald W : A calibration system for calorimetric mass flow devices. J Phys E Sci Instrum 152 : 213-220, 1982
- 9) Foubert L, Fleming B, Latimer R, et al : Safety guidelines for use of nitric oxide. Lancet 339 : 1615-1616, 1992
- 10) 津田充寿, 倉橋由紀子 : 亜硝酸および窒素酸化物との相互作用による変異原の生成, 修飾とその抑制. 環境変異原研究 13 : 31-52, 1991
- 11) 藤原寛行, 阪井裕一, 高田正雄ほか : NO (一

酸化窒素) 投与回路内における硝酸, 亜硝酸産生の検討. 日本新生児学会総会抄録集: 261, 1994

12) Mapleson WW: The elimination of rebreathing in various semiclosed anaesthetic systems. Br J Anaesth 26: 323-332, 1954
