

□ 最近のトピックス □

## ARDS に対する NO 吸入療法に未来はあるか？

岡 元 和 文\* 久木田 一 朗\* 濱 口 正 道\*  
 本 山 剛\* 松 田 浩 治\* 大 島 卓\*

## ABSTRACT

Is there a future of inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome?

Kazufumi OKAMOTO, Ichiro KUKITA, Masamichi HAMAGUCHI,  
 Takeshi MOTOYAMA, Kohji MATSUDA, Suguru OSHIMA  
*Division of Intensive and Critical Care Medicine,  
 Kumamoto University School of Medicine*

Clinical tests of inhaled nitric oxide (INO) for acute respiratory distress syndrome (ARDS) were started about six years ago. Since INO has the beneficial effects on pulmonary hypertension and oxygenation in some ARDS patients, it has been expected that INO might reduce the mortality. In the present time, unfortunately, we do not have encouraging data. Should INO continue to be tested for ARDS? Should we discard INO for ARDS because it has not been proven to improve the mortality? The “pro” and “con” arguments were described. We believe the future of INO for ARDS.

## はじめに

一酸化窒素 (nitric oxide : NO) 吸入療法が急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) に用いられてから約6年になる<sup>1)</sup>。NOを吸入するとARDSの肺高血圧が軽減し酸素化が改善することから<sup>1)~3)</sup>、NO吸入はARDSの予後を改善するのではないかと期待された。しかし、NO吸入でARDSの予後が改善したという報告はない。約10数年前、大きな期待が寄せられた高頻度換気法と同じく<sup>4)</sup>、ARDSに対するNO吸入は消える運命にあるのだろうか。

## 1. NO吸入は何故期待されるのか

NO吸入は、何故、ARDSの予後を改善するのではないかと期待されるのだろうか。NOは血管内皮由来の重要な血管平滑筋弛緩因子のひとつである<sup>3)</sup>。このNOが血管平滑筋を弛緩させる機序は、平滑筋に到達したNOが平滑筋細胞内の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化し環状グアノシンモノフォスフェートを作り、この環状グアノシンモノフォスフェートが血管平滑筋を弛緩させることによる<sup>3)</sup>。ARDSは、二次的にこの血管内皮由来のNOの産生障害または肺血管収縮と弛緩の均衡障害が生じ肺高血圧を呈していると考えられている。

吸入されたNOは血管内に入るとヘモグロビンと結合しすぐに失活する<sup>3)</sup>。従って、NO吸入で肺血管は拡張するが体血管が拡張することはな

\* 熊本大学医学部附属病院救急部・集中治療部

い<sup>3)</sup>。10 ppm 以上の高濃度 NO 吸入では肺シャントが増す可能性も示唆されているが<sup>5)</sup>、低濃度 NO 吸入では、換気が行われている肺泡領域の血管が選択的に拡張し肺シャント領域の血流が相対的に減少するので換気血流不均衡が改善し酸素化が改善することになる<sup>5)</sup>。

NO 吸入で酸素化が改善すれば、吸気中酸素濃度 (FI<sub>O<sub>2</sub></sub>) を低く維持でき高濃度酸素吸入による肺傷害を防止できる可能性があるだけでなく、平均気道内圧、終末呼気陽圧 (PEEP) を低く維持でき、加圧に伴う肺傷害をも防ぎ肺の自然治癒を促進できる可能性がある<sup>6)</sup>。

また、NO 吸入は、実験的に、ARDS の肺毛細血管圧を下げ血管外への水分漏出を防ぐ作用<sup>7)</sup>、肺血管透過性亢進を抑制し肺胞上皮を保護する作用<sup>8)</sup>、肺への白血球集積・粘着を抑制し肺傷害進展を抑制する作用<sup>9)10)</sup>、血小板凝集・粘着を抑制し<sup>11)</sup>肺での播種性血管内凝固症候群の進展を抑制する作用、肺高血圧および肺高血圧性血管病変の進展を抑制し器質的肺高血圧の発症を予防する作用<sup>12)</sup>を持つことが示唆されている。

これらの臨床的および実験的 NO 吸入に伴う効果が、ARDS の重症化を防ぎ、予後までも改善するのではないかと期待される所以である<sup>3)</sup>。

## 2. 多施設無作為比較試験結果

期待に反して、NO 吸入で予後が改善したという報告はない。1997 年のフランスの 208 例の ARDS に対する無作為比較試験では NO 吸入で死亡率、人工呼吸期間に差を認めなかった (学会報告)<sup>13)</sup>。1997 年の欧州における急性肺傷害に対する多施設無作為試験でも、30 日目の死亡率にプラセボ群と NO 吸入群で差を認めなかった (40% 対 44%)。むしろ、NO 吸入群で腎不全発症率が高いとの警告がなされた (16% 対 35%) (学会報告)<sup>14)</sup>。

1998 年、Dellinger らは米国における発症 72 時間以内の早期 ARDS 177 症例に対する調査研究 28 日間の多施設無作為試験結果を報告している<sup>15)</sup>。症例をプラセボ (0 ppm) と 1.25, 5, 20, 40, 80 ppm の NO 吸入群に分けたとき、NO 吸入群で 60% の症例に酸素化の改善を認めた。酸

素化改善の程度は吸入 NO 濃度とは関係は認めなかった。結果的に、NO 吸入例では FI<sub>O<sub>2</sub></sub> を下げることができ 4 日間に渡って oxygenation index (OI: FI<sub>O<sub>2</sub></sub> × 平均気道内圧/PaO<sub>2</sub>) よりみた機械的人工呼吸強度を軽減できた。欧州の無作為比較試験と異なり、プラセボ群と NO 吸入群では腎不全の発生率に差を認めなかった (9% 対 11%)。しかし、プラセボ群と NO 吸入群で死亡率 (30% 対 30%) などに差を認めなかった<sup>15)</sup>。

## 3. NO 吸入は ARDS に無意味か

医療行為は科学的な根拠に基づいて行うべきである<sup>16)</sup>。単に、NO 吸入は ARDS 患者に良いと信じているから行うということは許されない。現在までの NO 吸入に関する ARDS に対する無作為比較試験結果は、NO 吸入は ARDS に無意味であることを示しているのだろうか。

以上の ARDS に対する無作為比較試験結果<sup>13)~15)</sup>は、以下の新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN) に対する NO 吸入比較試験結果<sup>17)18)</sup>と対称的である。

在胎 34 週以上で OI 25 以上の 235 例の PPHN に 20 ppm の NO と 100% 酸素吸入の無作為試験を行った研究<sup>17)</sup>によれば、100% 酸素群に比べ NO 群で有意の PaO<sub>2</sub> と OI の改善を認めた。両群間で死亡率に差を認めなかったが、体外式肺補助法 (ECMO) の使用頻度は 100% 酸素群に比べ NO 群で明らかに少なかった (54% 対 39%)<sup>17)</sup>。在胎 37 週以上、生下時体重 2500 g 以上で 100% 酸素吸入下で PaO<sub>2</sub> 55 mmHg 以下の 58 例の重症 PPHN に対し対照群と 80 ppm の NO 吸入群の無作為試験を行った研究<sup>18)</sup>によれば、両群間で死亡率には差を認めなかった。しかし、ECMO の使用頻度が対照群に比べ NO 群で有意に少なかった (71% 対 40%)<sup>18)</sup>。この二つの PPHN に対する NO 吸入無作為試験結果<sup>17)18)</sup>は、NO 吸入は、侵襲的で多額の治療費を必要とする最終的な救命手段、ECMO の使用頻度を減らす点で意義があることを示す。

同じような結果を ARDS に対する体外式肺補助法 (ECMO または ECLA) でも経験したことを思い出す。1979 年米国 NIH の成人 ARDS に

対する人工呼吸群と ECLA 群との比較試験では救命率に差を認めなかった (8% 対 9%)<sup>19)</sup>。ユタ大学の Morris らの比較試験でも救命率に差を認めなかった (42% 対 33%)<sup>20)</sup>。しかし、在胎 35 週以上で生下時体重 2 kg 以上、OI 40 以上の 185 名の PPHN に対する ECMO の無作為比較試験<sup>21)</sup>では、対照群に比べ ECMO 群で明らかに死亡率が少なかった (59% 対 32%)。

新生児の呼吸不全では NO 吸入、ECMO (ECLA) が明らかな臨床効果を示すのに、何故、ARDS では無作為比較試験で臨床効果を認めないのだろうか。

ARDS と新生児呼吸不全は幾つかの点で異なる。新生児呼吸不全は、胎便吸引症候群のように一過性の病因による肺だけの一臓器不全を主体とするものが多く、またその肺は回復力が強い<sup>22)</sup>。NO 吸入または ECLA で生命を数日間維持しておけば病態は回復する可能性がある。一方、ARDS は、敗血症などを起因とするものが多く病態が複雑で病因除去が容易でない<sup>23)~25)</sup>。多臓器不全を伴うものが多く、治療抵抗性のものが多い<sup>23)~25)</sup>。これらの ARDS と新生児呼吸不全の違いが NO 吸入または ECLA の無作為比較試験結果として現れているのかもしれない。

#### 4. 無作為比較試験の評価

では、現在の NO 吸入に対する無作為比較試験結果<sup>13)~15)</sup>から“NO 吸入は ARDS に無意味である”と結論してよいのだろうか。無作為比較試験結果は、ある一定の適応基準の下での対象患者における結果である。例えば、Dellinger らの ARDS に対する無作為比較試験<sup>15)</sup>は、“ $PaO_2/FiO_2$  200 以下の ARDS に対する結果”は示しているが、例えば、“ $PaO_2/FiO_2$  40 以下の外傷性 ARDS に対する NO 吸入効果”を否定するものではない。無作為比較試験結果を述べるときには、“NO 吸入は ARDS に効果がない”と短絡的な表現をすることなく、適応基準と対象患者を明確にして議論するべきである。

#### 5. おわりに

NO 吸入を開始してからこの約 6 年の間に NO

吸入による救命例を数例経験した<sup>23)</sup>。NO 吸入が ARDS を治すわけではない。NO 吸入は、PEEP と同じく、低酸素血症に陥った ARDS 患者の酸素化を改善し生命を維持するに過ぎない。Zapol の言葉<sup>26)</sup>を借りれば、ARDS に対する PEEP の予後改善効果が明らかでないとの理由で低酸素血症に陥った ARDS 患者への PEEP を否定する人がいるだろうか。ARDS の病態は複雑である<sup>23)~25)</sup>。今後、外傷性 ARDS、ウイルス肺炎による ARDS、多臓器不全を伴わない ARDS など、ある特定の ARDS に対する NO 吸入無作為比較試験が不可欠である。また、極めて早期の NO 吸入による ARDS の予防効果にも期待したい。将来、複雑な病態の ARDS 治療薬<sup>23)~25)</sup>ができれば、この NO 吸入による生命維持効果は評価されよう。

#### 参考文献

- 1) 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
- 2) Okamoto K, Hamaguchi M, Kukita I, et al : Efficacy of inhaled nitric oxide in children with acute respiratory distress syndrome. *Chest* 113 : 827-833, 1998
- 3) 岡元和文 : 一酸化窒素とプロスタグランディン吸入療法. *日本集中治療医学会雑誌* 4 : 335-345, 1997
- 4) 岡元和文 : 高頻度断続的ジェット気流を重畳した間欠的気道内加圧法の研究. *麻酔* 30 : 911-919, 1981
- 5) Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, et al : Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 19 : 443-449, 1993
- 6) Dreyfuss D, Saumon G : Ventilator-induced lung injury : lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 294-323, 1998
- 7) Rossetti M, Guenard H, Gabinski C : Effects of nitric oxide inhalation on pulmonary serial vascular resistances in ARDS. *Am J Respir*

- Crit Care Med 154 : 1375-1381, 1996
- 8) Garat C, Jayr C, Eddahibi S, et al : Effects of inhaled nitric oxide or inhibition of endogenous nitric oxide formation on hyperoxic lung injury. Am J Respir Crit Care Med 155 : 1957-1964, 1997
  - 9) Bloomfield GL, Holloway S, Ridings PC, et al : Pretreatment with inhaled nitric oxide inhibits neutrophil migration and oxidative activity resulting in attenuated sepsis-induced acute lung injury. Crit Care Med 25 : 584-593, 1997
  - 10) Chollet-Martin S, Gatecel C, Kermarrec N, et al : Alveolar neutrophil functions and cytokine levels in patients with the adult respiratory distress syndrome during nitric oxide inhalation. Am J Respir Crit Care Med 153 : 985-990, 1996
  - 11) Samama CM, Diaby M, Fellahi J-L, et al : Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. Anesthesiology 83 : 56-65, 1995
  - 12) Kouyoumdjian C, Adnot S, Levame M, et al : Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. J Clin Invest 94 : 578-584, 1994
  - 13) Matthay MA, Pittet JF, Jayr C : Just say NO to inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 26 : 1-2, 1998
  - 14) Lundin S, Mang H, Smithies M, et al : Inhalation of nitric oxide in acute lung injury ; preliminary results of a European multicenter study. Intensive Care Med 23(Suppl 1) : S 2, 1997
  - 15) Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al : Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome ; results of a randomized phase II trial. Crit Care Med 26 : 15-23, 1998
  - 16) 青木則明, 山本和利, 福井次矢 : Evidence-based medicine (EBM) と集中治療. 診断治療における EBM の役割. ICU と CCU 21 : 355-360, 1997
  - 17) The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group : Inhaled nitric oxide in full-term infants with hypoxic respiratory failure. N Engl J Med 336 : 597-604, 1997
  - 18) Roberts JD Jr, Fineman JR, Morin FC III rd, et al : Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. N Engl J Med 336 : 605-610, 1997
  - 19) Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al : Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA 16 : 2193-2196, 1979
  - 20) Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al : Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 149 : 295-305, 1994
  - 21) UK Collaborative ECMO Trail Group : UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. Lancet 348 : 75-82, 1996
  - 22) Morin FC III rd, Stenmark KR : Persistent pulmonary hypertension of the newborn. Am J Respir Crit Care Med 151 : 2010-2032, 1995
  - 23) Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, et al : Biological markers of acute lung injury ; prognostic and pathogenetic significance. Am J Respir Crit Care Med 155 : 1187-1205, 1997
  - 24) Luce JM : Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 26 : 369-76, 1998
  - 25) 天羽敬祐 : ARDS 治療の現況と展望. 麻酔 46 : 1426-1437, 1997
  - 26) Zapol WM : Nitric oxide inhalation in acute but can we prove it? Crit Care Med 26 : 2-3, 1998
-