

開心術後の肺高血圧症に対する NO 吸入療法

新潟大学第二外科

山本 和男・渡辺 弘・宮村 治男
林 純一・江口 昭治

新潟大学集中治療部

佐藤 一範・渡辺 逸平

Inhaled Nitric Oxide : Therapeutic Application for Pulmonary Hypertensive
Crisis Following Cardiac Surgery

Kazuo YAMAMOTO, Hiroshi WATANABE, Haruo MIYAMURA
Jun-ichi HAYASHI and Shoji EGUCHI

*Department of Surgery II,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Shoji EGUCHI)*

Kazunori SATOH and Ippei WATANABE

*Department of Intensive Care Unit,
Niigata University School of Medicine*

It had not been efficient to manage pulmonary hypertensive crisis (PH crisis) until nitric oxide (NO), an endothelium-derived relaxing factor (EDRF) was applied clinically as pulmonary vasodilators. We experienced two cases of PH crisis after surgery for congenital heart diseases that were refractory to traditional medical therapy. Patient 1 : A 7-month-old girl with ventricular septal defect (VSD) and severe pulmonary hypertension (pulmonary artery pressure/systemic pressure ; Pp/Ps=0.97 and pulmonary vascular resistance/systemic vascular resistance ; Rp/Rs=0.80) underwent VSD closure. In the intensive care unit, NO inhalation was applied for the treatment of PH crisis. Twenty ppm of inhaled NO alleviated pulmonary hypertension without causing systemic hypotension and improved oxygenation. On the second postoperative day, the girl was safely weaned from inhaled NO therapy. Patient 2 : A 1-year-old girl with complete endocardial cushion defect (ECD)

Reprint requests to: Kazuo YAMAMOTO,
Department of Surgery II, Niigata
University School of Medicine,
1-754 Asahimachi-Dori,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1-754
新潟大学第二外科 山本和男

and pulmonary hypertension (Pp/Ps=0.83, Rp/Rs=0.20) underwent intracardiac repair. She could not be weaned from cardiopulmonary bypass (CPB) because of oversystemic pulmonary hypertension. Following NO inhalation right ventricular pressure/aortic pressure ratio decreased from 1.2 to 0.8, which enabled her to be weaned from CPB. Inhaled NO was terminated after 10 days of low level usage. In conclusion, inhaling low levels of NO provides a useful and safe means to treat PH crisis following surgery for congenital heart disease, and it may help increasing oxygenation by improving ventilation/perfusion ratio.

Key words: inhaled nitric oxide, pulmonary hypertensive crisis, congenital heart disease, amrinone

一酸化窒素吸入, 肺高血圧クリーゼ, 先天性心疾患, アムリノン

はじめに

一酸化窒素 (Nitric oxide ; NO) は本来産業用ガスとして使用されていたが, 1987年 内皮依存性血管弛緩因子 (Endothelium-derived relaxing factor ; EDRF) の本態が NO であると報告され¹⁾, 1991年には NO の肺血管拡張作用を期待して原発性肺高血圧などに対し NO 吸入が試みられた²⁾. その後, 先天性心疾患や僧帽弁膜症に伴う肺高血圧に対する有用性が報告されてきたが³⁾⁻⁵⁾, 本邦ではまだ一部施設において行われているに過ぎない. われわれは心室中隔欠損+肺高血圧術後の肺高血圧クリーゼ (Pulmonary hypertensive crisis ; PH crisis) 症例および心内膜床欠損症+肺高血圧に対する根治術後の PH crisis による体外循環離脱不能例に対し, NO 吸入療法をそれぞれ2日間および10日間施行した. この2症例, および NO 吸入療法の適応, 有用性および問題点につき報告する.

症 例

症例1 : 7か月の女児. 11生日に心エコーで心室中隔欠損 (VSD) と診断された. 2か月より肺高血圧傾向あり, 強心・利尿薬を投与された. 6か月で心臓カテーテル検査を施行され, 手術適応とされた.

身長 61 cm, 体重 4.3 kg, 血圧 90/54 mmHg, 脈拍 144/分, 整. 心音 IIp 亢進, 第3肋骨胸骨左縁に2/VI収縮期雑音を聴取した. 肝2横指触知. 四肢脈拍正常. 浮腫なし. 胸部X線写真では心胸郭比52%で肺門部肺血管影増強を認めた. 心電図は洞調律, 右室肥大を認めた. 心エコーでは large VSD (膜様部欠損), 中等度三尖弁逆流および肺高血圧を認めた. 心臓カテーテル検査 (表1) では著明な肺高血圧および肺血管抵抗の高値を認めたが, 酸素負荷およびトラゾリン負荷にて肺動脈圧の軽

表1 術前心臓カテーテル検査 (症例1)

著明な肺高血圧であるが, トラゾリン負荷, 酸素負荷にてわずかに肺動脈圧の低下がみとめられた.

	mean (mmHg)	systolic/diastolic (mmHg)	O ₂ Saturation (%)
SVC	6	a=8, v=7	52.3
IVC			61.9
RA	6	a=8, v=7	60.3
RV		90/0 EDP 7	65.4
mPA	68	91/50	68.8
PAW	10	a=9, v=10	
LA	5	a=9, v=8	91.4
LV		81/0 EDP 6	89.0
PV			95.0
lt Arm	74		

L-R 28%, R-L 17%, Qp/Qs=1.16, Pp/Ps=0.97, Rp/Rs=0.80

O₂ insufflation : Pp/Ps ; from 0.92 to 0.85
Tolazoline : to 0.84

度低下が認められ, 手術適応となった. 平成7年6月22日 VSD パッチ閉鎖術を行い, 肺動脈圧をモニターした. 術直後は肺体血圧比 (Pp/Ps) は0.5~0.6程度であったが, ICU入室後に肺動脈圧の急上昇および体血圧の下降 (PH crisis ; Pp/Ps=1.0) をみた. このため NO 吸入療法を開始した. Constant flow タイプのベンチレータ (Newport Breeze E150, Newport Medical Inc., USA) を用い, 800 ppm の NO/N₂ ガスボンベより流量計で調節し NO を供給, 20 ppm の濃度で開始した. NO および NO₂ 濃度を定位電解法による濃度計 (TM-100, TM-1002, 太陽酸素社製) にてモニターした (図1). NO 吸入にて Pp/Ps は0.6程度に低下

した。また NO 吸入後3時間で肺酸素化能は酸素分圧/吸入酸素濃度 (PO₂/FiO₂) で 263mmHg から 452mmHg に上昇した。NO 濃度を漸減し、第1病日に NO 濃度 6 ppm の時点で試みに中止すると Pp/Ps は 1.1~1.2 程度に著明に上昇したため (図 2)、即座に NO を再開した。肺動脈圧の低下を期待し、アムリノン を 9 μg/kg/min で開始した。これにより NO 吸入からの離脱は急速に

進み、第2病日 (開始後42時間) には中止可能であった (図 3)。この際 NO 濃度 3 ppm 以下の時間は約1時間であった。以後経過は良好で、第6病日に抜管し、その後軽快退院した。経過中、メトヘモグロビン量は 0.5~0.7% 以下、また NO₂ 濃度は 0.1 ppm 以下であり、NO 吸入に伴う副作用はなかった。

症例2は1歳女児。身長 69 cm, 体重 6 kg, 血圧 98/

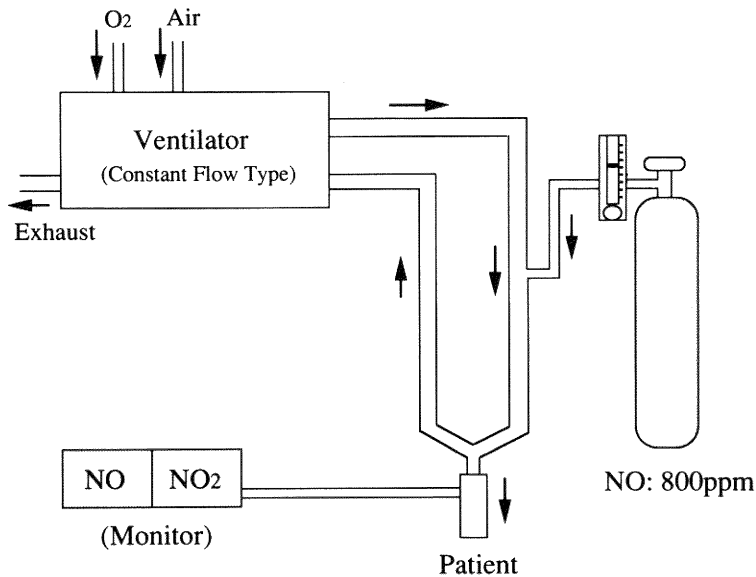


図 1 NO 吸入のシェーマ

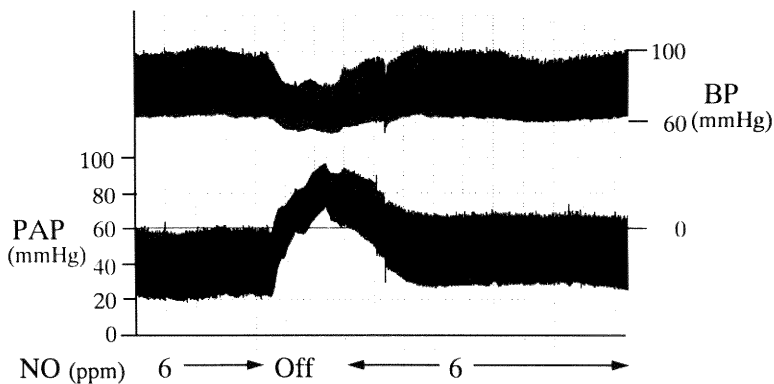


図 2 第1病日の NO 吸入中止試験 (症例1)

NO 吸入 (6 ppm) を中止すると著明な肺動脈圧の上昇および血圧の低下あり、即座に NO 吸入を再開した。

PAP: Pulmonary artery pressure, BP: Blood pressure, NO: Nitric oxide

50 mmHg, 脈拍 140/分, 整. 第3肋骨胸骨左縁に 3/V1 収縮時雑音を聴取した. 肝2横指触知. 胸部X線写真では心胸郭比61%で肺うっ血を認めた. 心電図は洞調律, 右室肥大を認めた. 心エコーでは心内膜床欠損症 (Rastelli A 型) の診断で共通房室弁の逆流は認めなかった. 心臓カテーテル検査では著明な肺高血圧 ($Pp/Ps=0.83$, $Rp/Rs=0.20$, $Qp/Qs=3.04$) を認めた. トラゾリン負荷にて Pp/Ps は 0.9 から 0.74 に低下した. 3月12日心内修復術施行後, oversystemic pulmonary hypertension (右室圧/大動脈圧=1.2) のため体外循環より離脱不能であった. トラゾリン負荷では体血圧の低下が著明で右室圧の低下は不十分であり, またアムリノン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にもほとんど反応なく, 手術室にて NO 吸入療法を開始した. 吸入濃度 10 ppmにて右室圧/大動脈圧比は 0.8 程度となり (図4) 体外循環を離脱. ICU に入室した. ICU では NO 吸入濃度は 15 ppm より漸減を行った. 3月16日再手術 (僧帽弁逆流発生に対し, 修復術施行) 後, 心不全のため補助循環 (Extracorporeal

Membrane Oxygenation ; ECMO) を4日間要したが, その2日後に NO 吸入より離脱し, 救命できた. 経過中メトヘモグロビン量は 1~1.2%以下, NO_2 濃度は 0.2 ppm 以下であり, NO 吸入に伴う副作用はなかった.

考 察

肺高血圧クライゼ (PH crisis) は 1979 年 Wheller らにより報告されたもので⁶⁾, 左右短絡 (+肺高血圧) を有する先天性心疾患の根治術や肺高血圧を有する僧帽弁疾患術後にしばしばみられる. PH crisis は何らかの刺激が誘因となって肺血管が過度の収縮を起こし, 肺動脈圧が急上昇し, 肺循環血液量が著減, それに伴い体血流量も減少し低心拍出状態に陥った状態であり, いったん発症し, 対応が遅れると致命的ともなりうる. PH crisis に対する対処としては従来高濃度酸素吸入, 鎮静薬や筋弛緩薬の使用, 各種血管拡張薬 (トラゾリン⁶⁾⁷⁾, プロスタグランジン E_1 ⁸⁾, カルシウム拮抗薬, ニトログリセリン, ニトロプルシッド, アムリノン等) の使用が行

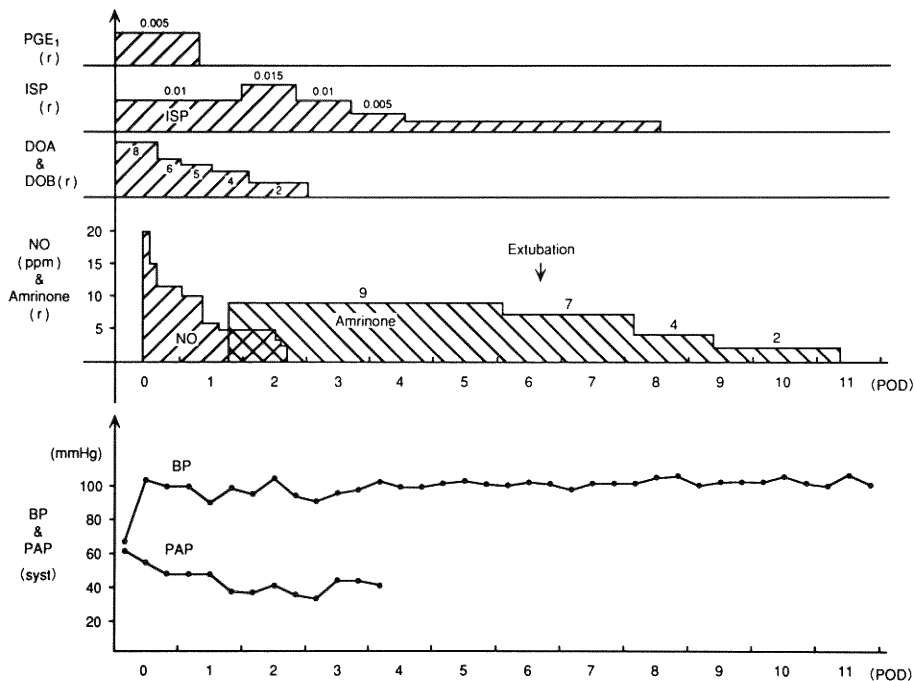


図3 術後経過 (症例1)

NO 吸入開始後肺動脈圧の低下をみた. 第1病日アムリノン開始後さらに肺動脈圧は低下し, NO を漸減できた.

PGE1 : Prostaglandin E_1 , ISP : Isoproterenol, DOA : Dopamine, DOB : Dobutamine, POD : postoperative day

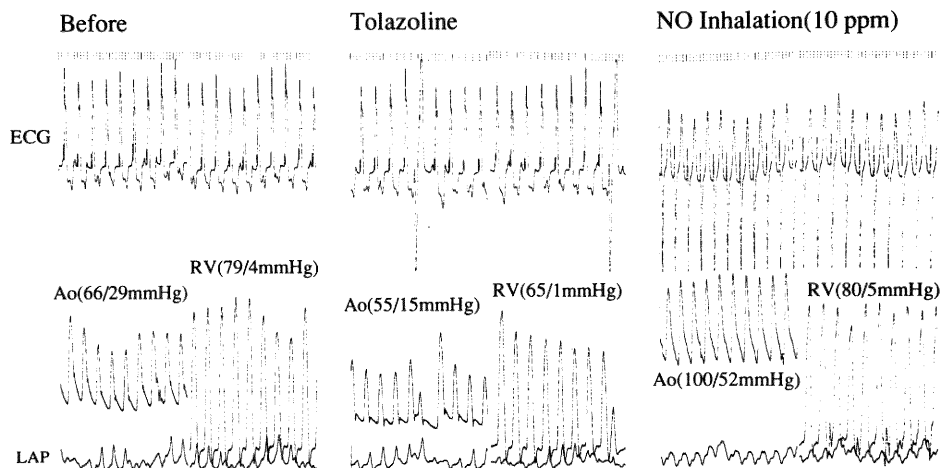


図 4 体外循環離脱不能時の NO 吸入 (症例 2)

トラゾリン負荷では体血圧低下が著明で、右室圧の低下が不十分であったが、NO 吸入により右室圧/大動脈圧比は 0.8 に低下し、体外循環より離脱可能となった。

ECG : Electrocardiogram, Ao : Aortic pressure, RV : Right ventricular pressure, LAP : Left atrial pressure

われてきたが、治療に難渋する場合がしばしばであった。

1987 年内皮依存性血管弛緩因子 (EDRF) の本態が NO であることが報告され¹⁾、その翌年には NO 吸入の臨床使用がなされたが、肺血管拡張の目的での NO 吸入の報告は 1991 年 Pepke-Zaba らにより行われ²⁾、その後新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)³⁾、先天性心疾患⁴⁾ や僧帽弁置換術後⁵⁾ の肺高血圧などに対する使用報告が相次いだ。本邦でも一部施設で急速に NO 吸入療法が開始された。吸入された NO は血管平滑筋内で cyclic GMP 濃度を増加させることにより、平滑筋を弛緩させる。NO は強い血管弛緩作用を有し、吸入投与により肺血管を拡張するが、血管内ではその半減期が 3~5 秒と短いことから体循環には作用が及ばず、体血管拡張は来さない。この肺選択性が肺高血圧治療には断然有利であり、臨床使用において体血圧低下を来さずに肺動脈圧の低下および肺でのガス交換改善をもたらし⁹⁾、自験の 2 例でも極めて有用であった。

実際の NO 吸入に際しては NO ガスポンベ (純窒素中に 800 ppm の NO を含む) を用意し、定常流タイプのベンチレータの吸気側回路に接続して使用することが多い。呼気ガスは屋外に排出する。メトヘモグロビン血症をさけるためには低濃度の NO を使用する方がよく、また有毒ガスである NO₂ 濃度を下げるためには

吸入 NO 濃度を下げることと吸入酸素濃度をできるだけ低くすることが望ましい。NO 吸入療法の開始初期においては 40~80 ppm の高濃度がしばしば使用されたが⁴⁾⁵⁾、持続使用では 6 ppm 程度の低濃度でも十分効果があるとの報告が出ており¹⁰⁾、PH crisis への緊急対処時は別として持続使用は低濃度の方向に進むと思われる。NO の離脱に際しては循環動態をみながら漸減するほかなく、急激な中止時には図 2 のごとくリバウンドを生じる危険性があるため、1~2 ppm 程度まで下げて十分に観察した後に中止した方がよい。

現時点での臨床使用上の大きな問題として NO が医薬品として認可されていないため保険適用もなく、また長期使用の安全性が確立していないことがある。しかし平成 6 年 7 月 15 日付けで厚生省小児医療研究委託「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)¹¹⁾ (宮坂班) から一酸化窒素「NO」吸入療法のガイドラインが提出されており、また米国でも NIH 主催ワークショップにおけるガイドライン¹²⁾ が出されている。現実には各施設の倫理委員会等で承認された後、患者家族の同意を得て行われている。本学でも佐藤、渡辺の申請により平成 6 年に医学部倫理委員会での使用が承認された。NO 吸入の長期使用の経験として岡元らは最長 64 日間使用しており、NO 濃度 8~4 ppm で

あれば問題となるメトヘモグロビン血症は生ぜず、吸入気の NO₂ 濃度は 0.06 ppm 以下に維持できるとしている¹³⁾。自験例でも症例2では約10日間使用し、副作用はなかったが、長期使用のデータが少く、現在、できるだけ短期間の使用を目指すべきと思われる。

NO 吸入療法は気管支拡張作用を有する¹⁴⁾、また肺内シャントを減少させることにより呼吸促進症候群 (ARDS) に対しガス交換を向上させた¹⁵⁾¹⁶⁾との報告がある。すなわち NO 吸入を行うと肺内の換気の多い肺胞に分布する血管をより強く拡張し、そこでの血流を増やすことにより換気血流不均等を是正し、肺における酸素化、および二酸化炭素の排出を改善すると考えられる。ARDS などの呼吸不全で従来のベンチレータ管理で対応不能な症例に対しては、体外循環を用いた呼吸補助 (ECMO) なども考慮されるが、NO 吸入療法は非観血的治療であり、それに先行して使用してみる¹⁰⁾ことも有力と考えられる。また併用を余儀なくされることもあろう。

症例1においては NO 吸入療法からの離脱に際しアムリノンを使用した。アムリノンは phosphodiesterase III 阻害薬のひとつであり、cyclic AMP 濃度を増加させることにより心筋においては心収縮力を増強し、また末梢血管においては血管拡張作用がある。NO 吸入におけるような選択的肺動脈拡張作用はないが、肺動脈での弛緩効果が大動脈でより強いという実験報告もある¹⁷⁾。また肺高血圧時においては肺循環血液量が減少しており、その使用により肺血管抵抗を下げ、肺循環血液量を増加させることにより左室の前負荷が増え、心拍出量が増えるため、体血圧の低下を相殺する可能性はある。実際、症例1ではアムリノンを併用した際に、肺動脈圧の低下が認められたが体血圧の低下は全く認めず、その使用により NO 吸入からの離脱が促進された。肺高血圧に対する薬物療法としてはアムリノンはある程度の効果が望めるが、症例2ではアムリノンは PH crisis による体外循環離脱困難に対する効果はほとんどなく、NO 吸入療法の効果には及ばなかった。

結語：先天性心疾患根治術後の肺高血圧クリーゼ2例に対して NO 吸入療法を施行し、体血圧低下を来さない肺動脈圧の低下と酸素化能の改善を認め、それぞれ2日目、10日目に離脱し、救命し得た。現時点での臨床使用に制約はあるが、開心術後などの各種可逆性肺高血圧および ARDS などに有用な場合があると考えられる。

本論文の要旨 (症例1) は第206回新潟循環器談話会 (平成8年2月) にて発表した。

参 考 文 献

- 1) Palmer, R.M., Ferrige, A.G. and Moncada, S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. **327**: 524~526, 1987.
- 2) Pepke-Zaba, J., Higenbottam, T.W., Dinh-Xuan, A.T., Stone, D. and Wallwork, J.: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet*. **338**: 1173~1174, 1991.
- 3) Roberts, J.D., Polaner, D.M., Lang, P. and Zapol, W.M.: Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*. **340**: 818~819, 1992.
- 4) Roberts, J.D.Jr., Lang, P., Bigatello, L.M., Vlahakes, G.J. and Zapol, W.M.: Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation*. **87**: 447~453, 1993.
- 5) Girard, C., Lehot, J.J., Pannetier, J.C., Filley, S., Ffrench, P. and Estanove, S.: Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology*. **77**: 880~883, 1992.
- 6) Wheller, J., George, B.L., Mulder, D.G. and Jarmakini, J.M.: Diagnosis and management of postoperative pulmonary hypertensive crisis. *Circulation*. **60**: 1640~1644, 1979.
- 7) Jones, O.D.H., Shore, D.F., Rigby, M.L., Leijala, M., Scallan, J., Shinebourne, E.A. and Lincoln, J.C.R.: The use of tolazoline hydrochloride as a pulmonary vasodilator in potentially fatal episodes of pulmonary vasoconstriction after cardiac surgery in children. *Circulation*. **64** (Suppl.-II): 134~139, 1981.
- 8) D'Ambra, M.N., LaRaia, P.J., Philbin, D.M., Watkins, W.D., Hilgenberg, A.D. and Buckley, M.J.: Prostaglandin E₁. A new therapy for right heart failure and pulmonary hypertension after mitral valve replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **89**: 567~572, 1985.
- 9) 川田博昭, 島崎靖久, 澤 芳樹, 福田宏嗣, 松田暉: Nitric oxide inhalation による管理. *ICU と CCU*. **18**: 439~445, 1994.

- 10) **Kinsella, J.P., Neish, S.R., Shaffer, E. and Abman, S.H.:** Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet.* **340:** 819~820, 1992.
 - 11) 宮坂勝之：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）より平成6年7月15日付けにて公表。25~26, 1994.
 - 12) **Zapol, W.M., Rimar, S., Gillis, N., Marletta, M. and Bosken, V.H.:** Nitric oxide and the lung. *Am. J. Respir. & Crit. Care. Med.* **149:** 1375~1380, 1994.
 - 13) 岡元和文, 久木田一朗, 佐藤俊秀, 黒瀬満郎, 柴田義浩, 菊田浩一：重症呼吸不全に対する NO 吸入療法。ICU と CCU. **18:** 1065~1069, 1994.
 - 14) **Dupuy, P.M., Shore, S.A., Drazen, J.M., Frostell, C., Hill, W.A. and Zapol, W.M.:** Bronchodilator action of inhaled nitric oxide in guinea pigs. *J. Clin. Invest.* **90:** 421~428, 1992.
 - 15) **Falke, K., Rossaint, R., Pison, U., Slama, K., Lopez, F., Santak, B. and Zapol, W.M.:** Inhaled nitric oxide selectively reduces pulmonary hypertension in severe ARDS and improves gas exchange as well as right heart ejection fraction: A case report. (abstr.) *Am. Rev. Respir. Dis.* (suppl) : A248, 1991.
 - 16) **Rossaint, R., Falke, K.J., Lopez, F., Slama, K., Pison, U. and Zapol, W.M.:** Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* **328:** 399~405, 1993.
 - 17) **Shion, T. and Hou, X.:** Comparative vasoactive effects of amrinone on systemic and pulmonary arteries in rabbits. *Chest.* **108:** 1364~1367, 1995.
(平成8年8月5日受付)
-