

原 著

## 早産児の遷延性肺高血圧症に対する NO 吸入療法の 有効性・安全性の検討

獨協医科大学 医学部 小児科学

渡部 弥栄子 渡部 功之 加納 優治  
刈屋 桂 市川 剛 栗林 良多  
坪井 弥生 鈴木 宏 有阪 治

**要 旨** 新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) は、出生早期に肺高血圧症を発症し高度の低酸素血症を来す疾患である。正期産児の PPHN に対しては、NO 吸入療法 (inhaled nitric oxide : iNO) が有効とされているが、早産児における有効性は確立していない。

今回、我々は在胎 30 週未満の早産児に対する iNO の有効性および安全性について検討した。対象は、出生後 3 日以内に iNO を施行した 30 週未満の早産児 39 例である。肺高血圧の原因疾患は肺炎・敗血症が多かった。基礎疾患によって有効率が異なったが、iNO 開始 1 時間の時点で全体の 64% の症例は PPHN が改善した。PPHN 改善後は速やかに iNO を減量・離脱できた症例が多かった。無効症例は週数・出生体重がより小さい児が多かった。有害事象としてはメトヘモグロビン血症を 2 例認めた。iNO は早産児の PPHN に対して、短期間の加療で出生早期の循環動態を改善させる有用な治療法であると考えられた。

**Key Words** : 一酸化窒素吸入療法, 早産児, 遷延性肺高血圧症, メトヘモグロビン血症

### 緒 言

新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) は、出生後早期に肺高血圧を発症し、高度の低酸素血症を呈する重篤な疾患である。一酸化窒素吸入療法 (inhaled nitric oxide : iNO) は、血管拡張作用がある NO ガスを吸入することで、肺高血圧症を改善させる治療である<sup>1,2)</sup>。正期産児の PPHN に対しては iNO の有効性が確立されているが<sup>3,4)</sup>、早産児への有効性については情報が少ない。今回、我々は 2004~2014 年の 11 年間に当院に入院して iNO を行った早産児 PPHN 症例について、その有効性と安全性を検討したので報告する。

### 対象と方法

対象は、2004 年 4 月から 2014 年 5 月までの 11 年間に当院 NICU に入院した 30 週未満の早産児で、PPHN のため生後 3 時間以内に iNO を施行した 39 例 (男児 25 例, 女児 14 例) である。在胎週数は 22~29 週 (平均 24.6 週)、出生体重は 355~1336 g (平均 694 g) である。

当院の PPHN 治療介入基準は、①人工呼吸器条件で吸入酸素濃度 (FiO<sub>2</sub>) 0.7 以上が必要、②経皮的酸素飽和度モニター値 (SpO<sub>2</sub>) の上肢・下肢差が 10% 以上、③心臓超音波検査での動脈管の右左短絡、以上の三つ全てを満たした場合とした。NO 投与量は、10 ppm から開始し、効果不十分の場合は 20 ppm まで増量とした。

有効性の評価は、iNO 開始 1 時間後で PPHN が改善した場合に有効と判断した。PPHN 改善の評価としては① FiO<sub>2</sub> を iNO 開始時より 0.1 以上減量可能、② SpO<sub>2</sub> の上肢・下肢差が 10% 未満に改善、③心臓超音波で動脈管の右左短絡が改善、の三つすべてを満たした場合に改善ありとした。

平成 27 年 3 月 9 日受付, 平成 27 年 5 月 25 日受理  
別刷請求先: 渡部 弥栄子

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880  
獨協医科大学 医学部 小児科学

表 1 PPHN の原因疾患と iNO の有効率

基礎疾患	症例数	有効	有効率 (%)
肺炎/敗血症	13	9	69%
dry lung syndrome	6	5	83%
呼吸窮迫症候群 (サーファクタント投与後)	6	4	67%
仮死	5	3	60%
肺出血	3	2	67%
肺低形成	3	1	33%
新生児一過性多呼吸	1	0	0%
気胸	1	0	0%
原因不明	1	1	100%
計	39	25	64%

表 2 iNO 有効性と在胎週数 (週), 出生体重 (g) の分布

平均	症例数	出生体重 (g)		週数 (週)	
有効	25	778.4	$\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} <0.05$	25.4	$\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} <0.05$
無効 生存	7	766.4		24.8	
無効 死亡	7	564.8		23.7	
計	39	694.2		24.6	

表 3 iNO 使用開始時期と使用期間

平均	症例数	使用開始 (生後 hr)		使用期間 (日)	
有効	25	11.9	$\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{n.s.}$	7.2	$\left. \begin{array}{l} \text{ } \\ \text{ } \\ \text{ } \end{array} \right\} \text{n.s.}$
無効 生存	7	3.5		3.0	
無効 死亡	7	10.2		1.4	
計	39	10.1		4.8	

有意差検定は Mann-Whitney's U-test を用い,  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

## 結 果

対象となった 39 例のうち 25 例 (64%) で iNO が有効であった。PPHN の原因疾患は肺炎, 敗血症が最も多く, 次いで dry lung syndrome, 呼吸窮迫症候群であった (表 1)。疾患別の有効性は dry lung syndrome が最も高く, 次いで肺炎・敗血症, 呼吸窮迫症候群, 肺出血であった。肺低形成では有効性が低かった。iNO 開始時期は生後 1 時間~120 時間 (平均 8.4 時間), 治療期間は, 5

時間~72 日間 (平均 2.4 日間) であった。

39 例を, ①有効性あり, ②無効だったが生存, ③無効で死亡の 3 群に分けて比較検討した (表 2)。iNO が無効であり死亡した群は, 有効な群に比べて, より早産・低出生体重であり, 有意差を認めた。無効であったが生存した群は, その他の群とは有意差を認めなかった。

39 例中, 7 例が死亡し, その原因疾患は肺炎・敗血症 3 例, 肺低形成 2 例, 仮死 1 例, 気胸 1 例であった。表 2 と同様に 3 群に分け, iNO 使用開始時期と使用期間を比較検討した (表 3)。iNO が無効で死亡した症例は, 早期死亡例が多かったため短期間の iNO であったが, 各群

間では有意差は認めなかった。

有害事象として、高メトヘモグロビン血症（高 MetHb 血症；MetHb が 2% 以上）を 2 例（MetHb 3.8%, 2.2%）認めたが、チアノーゼなどの臨床症状は認めず、NO 減量とともに正常化した。この他、7 例で低血圧を認めたが昇圧剤投与などで血圧は正常化した。また、2 例で脳室内出血を認め、B 群溶連菌敗血症と重症新生児仮死の症例であった。

## 考 察

早産児の PPHN に対する iNO についての過去の報告では、死亡率を上昇させ<sup>5)</sup>、頭蓋内出血のリスクを高める<sup>6)</sup>、などの記載があり、有効性及び安全性が確立していない<sup>7)</sup>。また、2010 年の Cochrane review では、早産児に対しての iNO は、酸素化が短期的に改善される可能性はあるが、生存率の改善や気管支肺異形成の発症抑制効果は見られず、高度の頭蓋内出血・脳室内出血・脳室周囲出血を増加させる可能性が高いとしている<sup>8)</sup>。生後 7 日以降も iNO を必要とする症例は、生命予後が悪いとの報告もある<sup>9)</sup>。海外の 2011 年の報告では、早産児に対し、iNO を安易に使用するの望ましくないと結論づけている<sup>10)</sup>。しかし、近年は早産児に対して iNO は有効な治療法であるとの報告も増えてきており、日本では早産児に対して、十分な血圧・SpO<sub>2</sub> モニタリングをすることで安全に使用することが可能であるとの報告が増えており、早産児への iNO 使用が普及しつつある<sup>11~13)</sup>。

今回の対象例のうち 64% の症例が有効であった。特に dry lung syndrome、呼吸窮迫症候群、肺炎・敗血症、肺出血は有効率が高かった。dry lung syndrome は長期羊水過少のために胎児期に肺胞の拡張が妨げられ、そのため出生後に高度の呼吸障害および PPHN を呈する疾患である。治療として高い平均気道内圧を保つような人工換気を行い、肺の拡張が得られた後は換気の改善は見込めるが合併する PPHN は改善せず、治療が必要となることが多い。dry lung syndrome、呼吸窮迫症候群など有効率が高かった症例は、肺血管・肺胞の構造自体に問題がなく、NO ガスの到達が可能な疾患では有効と思われる。一方で、肺低形成に対しては有効性が低いことが示唆された。肺低形成では、肺胞数自体に問題があるため肺血管に NO が到達できず、iNO の効果が乏しかったと考えられた。PPHN に至る原疾患により、iNO の効果に差があることを認識する必要があると思われる。

また、より早産・低出生体重の症例では効果がなく死亡する症例が多く存在した。これは、過去の報告においても同様の結果であった<sup>8)</sup>。iNO が有効であった症例は、在胎週数・出生体重ともに、無効・死亡例と有意差を認

めた。このことから、早産児でも在胎週数・出生体重が大きくなるほど、iNO が効果的であることが示唆された。

iNO の有害事象としては、体血圧低下、高 MetHb 血症、頭蓋内出血、肺出血が報告されている<sup>1,2)</sup>。今回の症例では、iNO 開始後に 7 例（18%）で平均血圧低下を認めたが、昇圧剤を投与することで血圧を維持することが可能であり、iNO 中止となった症例はなかった。

高 MetHb 血症については、NO 吸入濃度と吸入酸素濃度が高いほど発症率が上昇する。当院の iNO 濃度（10~20ppm）では 2 例認めた。チアノーゼ等の明らかな臨床所見は認められず NO 減量によって改善したが、注意すべき合併症と考えられた。

また、頭蓋内出血の 2 例は B 群溶連菌敗血症と重症新生児仮死の症例であった。2 例とも極めて全身状態が悪く、iNO と頭蓋内出血の因果関係の判断は困難であった。iNO と頭蓋内出血の関連性については、過去の報告では関連性がないという報告もあるが<sup>14)</sup>、使用中・中止後に脳室内出血を認めたという報告もある<sup>8,15,16)</sup>。我々の検討での 2 例は B 群溶連菌敗血症と重症新生児仮死という極めて脳室内出血を起こしやすい基礎疾患を有していた。今回の検討対象とした在胎 22~29 週でかつ、iNO を必要とするような低酸素血症を有した症例は元来、脳室内出血発症のリスクが高いが、その 39 例中で脳室内出血を合併したのは最重症の 2 例（5%）のみであったことから、iNO と脳室内出血との因果関係は明らかではないと考えている。しかしながら過去の脳室内出血合併の報告もあり、iNO 投与中は注意して経過をみる必要があると考えられる。

肺出血については、当院では iNO 開始後に認めた症例はなかった。全例において、有害事象により iNO を投与中止した症例はなかった。

今回、当院での早産児に対する iNO の有効性の検討では、PPHN の原因によって有効性が異なっていた。安全性においては、今後も検討が必要であると考えられるが、十分な心臓・頭部超音波検査や SpO<sub>2</sub> モニタリングを行い、慎重に病態を把握することで施行可能と考えられる。

## 結 論

出生早期に iNO を施行された早産児 39 例において、iNO の有効性を検討した。基礎疾患によって有効率が異なっていたが、全体でも 64% の症例において iNO 投与開始数時間で呼吸状態、血行動態の改善が得られた。安全性においては今後も検討が必要であるが、iNO は早産児 PPHN において有用性が高いと考えられる。

## 文 献

- 1) Roberts JD, Polaner DM, Lanq P, et al : Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* **340** : 818-819, 1992.
- 2) Kinsella JP, Neish SR, Shaffer E, et al : Low-dose inhalational nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet* **340** : 819-820, 1992.
- 3) 新生児NO吸入療法研究会 : 本邦における新生児NO吸入療法の実態—多施設共同新生児NO吸入療法プロジェクトの後方視的検討より. *日本未熟児新生児学会雑誌* **32** : 464-471, 1996.
- 4) Yamaguchi N, Togari H, Takase M, et al : A prospective clinical study on inhaled nitric oxide therapy for neonates in Japan. *Pediatr Int* **43** : 20-25, 2001.
- 5) Mercier JC, Olivier P, Loron G, et al : Inhaled nitric oxide to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* **14** : 28-34, 2009.
- 6) Barrington KJ, F Finer NN : Inhaled nitric oxide for preterm infants : a systematic review. *Pediatrics* **12** : 1088-1099, 2007.
- 7) Sun B : Inhaled nitric oxide and neonatal brain damage experimental and clinical evidences. *J Matern Fetal Neonatal Med* **25** : 51-54, 2012.
- 8) Barrington KJ, Finer NN : Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **8** : CD000509, 2010.
- 9) Sasi A, Sehgal A : Use of inhaled nitric oxide in preterm infants : a regional survey of practices. *Heart Lung* **43** : 347-350, 2014.
- 10) Cole FS, Alleyne C, Barks JD, et al : NIH Consensus Development Conference statement : inhaled nitric-oxide therapy for premature infants. *Pediatrics* **127** : 363-369, 2011.
- 11) 松村寿子, 市場博幸, 岩見裕子, 他 : 新生児遷延性肺高血圧症を伴う早産児に対するNO吸入療法の有効性と安全性に関する検討. *日本未熟児新生児学会雑誌* **23** : 151-156, 2011.
- 12) 松村寿子, 市場博幸, 岩見裕子, 他 : 早産児に対する早期レスキュー投与. *近畿新生児研究会誌* **21** : 1-5, 2012.
- 13) Chock VK, Van Meurs KP, Hintz SR, et al : Inhaled nitric oxide for preterm premature rupture of membranes, oligohydramnios, and pulmonary hypoplasia. *Am J Perinatol* **26** : 317-322, 2009.
- 14) Kinsella JP, Walsh WF, Bose CL, et al : Inhaled nitric oxide in premature neonates with severe hypoxaemic respiratory failure : a randomized controlled trial. *Lancet* **354** : 1061-1065, 1999.
- 15) Cheung P, Yeliowski A, Robertson CM : The outcome of very low birth eight neonates rescued by inhaled nitric oxide : Neurodevelopment in early childhood. *J Pediatr* **133** : 735-739, 1998.
- 16) 山口信行, 戸荀創, 角谷不二雄, 他 : 本邦における新生児NO吸入療法の実態. *日本未熟児新生児会誌* **32** : 464-471, 1996.

**Study about the Efficacy and Safety of Inhaled Nitric Oxide Therapy as Treatment for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn**

Yaeko Watabe, Yoshiyuki Watabe, Yuji Kano, Katsura Kariya, Go Ichikawa,  
Ryota Kuribayashi, Yayoi Tsuboi, Hiroshi Suzumura, Osamu Arisaka

*Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University*

Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is a disease in which newborns develop pulmonary hypertension soon after birth, causing severe hypoxemia. Inhaled nitric oxide (iNO) therapy is effective in treating PPHN in term infants ; however, the efficacy of iNO in preterm infants has not been established.

We investigated the efficacy and safety of iNO as a treatment for preterm infants born at <30 weeks' gestation. The subjects were 39 preterm infants born at <30 weeks' gestation who underwent iNO therapy within 3 days of birth. The subjects' pulmonary hypertension was most commonly caused by pneumonia and sepsis. PPHN improved in 64 %

of the subjects 1 hour after starting iNO. In many subjects, iNO was successfully reduced and withdrawn promptly after PPHN improved. Subjects in whom iNO was ineffective were commonly those born early and with lower birth weight. Mild methemoglobinemia was complicated in 2 subjects. In preterm infants with PPHN, iNO is a useful therapy that causes few adverse events and improves hemodynamics soon after birth within a short amount of time.

**Key words** : inhaled nitric oxide, preterm infant, persistent pulmonary hypertension of the newborn, methemoglobinemia