

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本心臓血管外科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>一酸化窒素</p>
	<p>販売名</p>	<p>アイノフロー吸入用 800 ppm</p>
	<p>会社名</p>	<p>エア・ウォーター株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本胸部外科学会 (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>成人の心臓手術の周術期及び術後に発症した肺高血圧の治療において肺動脈圧を選択的に低下させ、右室機能の負担を軽減し、かつ肺の酸素化を改善する。</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤は吸入濃度 20 ppm で吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、40 ppm まで増量できる。 ・酸素化の改善に伴い、5 ppm に減量し、安全に離脱できる状態になるまで吸入を継続する。
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>成人心臓血管手術術後の肺高血圧症および低酸素血症性呼吸不全は、輸液制限、血管拡張剤や利尿剤の使用、人工呼吸器管理などの従来の治療法に抵抗性を示し、患者の生命予後に危機的な影響を与えることがある。心臓血管手術術後の肺高血圧症は、従来の治療法では管理が不可能であり、治療の遅延は心機能の悪化、肺酸素化の悪化を引き起こす。また低酸素血症性呼吸不全は全身組織への不十分な酸素供給により、虚血状態を引き起こし、ひいては多臓器障害の原因ともなる。(成人心臓血管外科手術術後の肺高血圧症及び低酸素血症性呼吸不全に対する低濃度一酸化窒素吸入療法の効果;田中馨 大阪医科大学雑誌 62 巻 1 号 12-23 2003.06) ¹⁾</p> <p>また、心室中隔欠損症に代表される肺高血圧症を合併する先天性心疾患患者の根治術後に生じる重要な合併症に、肺高血圧クライシス(PHC)があげられる。PHCは気管吸引などによる交感神経刺激あるいは低酸素に起因する急激な肺血管の攣縮を契機として、右心系の急激な後負荷増大から急性右心不全と低酸素血症を併発する病態である。ひとたび生じると致死的な循環不全・低酸素血から心停止に至ることもまれではない重篤な合併症である。1991年の報告では、PHCの発生率は7%であり、ひとたび発生した場合の致死率は50%をこえると報告されている*。(肺高血圧症を伴う先天性心疾患患者の周術期管理を再考する 一酸化窒素吸入療法を中心として;志馬伸朗 Cardiovascular Anesthesia10 巻 1 号 47-52 2006.05) ²⁾</p> <p>* Hopkins RA, ;Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:628-34</p> <p>重症のPHCが術後超急性期の覚性時あるいは浅麻酔下で発生することがあり、全身循環の急激な悪化を惹起して急死の原因となることも知られている。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、「ア. 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p>
---	---

	<p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>日本においては、心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療のため、肺動脈圧の低下、右室機能の改善、肺の酸素化の改善を目的として承認を取得した薬剤はないが、適応外薬である一酸化窒素 (NO) 吸入が広く使用されている。既に、EU では 2011 年 3 月に承認され、米国でも使用 (保険支払い対象) されている。</p> <p>また、日本小児循環器学会は平成 22 年に厚労省に対し保険適用の要望を提出しているので、以下に内容を抜粋する。</p> <p>「我が国には、新生児のみならず、新生児以降の小児、成人の肺高血圧患者 (特に先天性心疾患にともなう肺高血圧患者) が多数おられます。わが国では、1993 年頃よりこれまで、先天性心疾患にともなう肺高血圧に対して、手術前、手術中、および手術後の急性期肺高血圧治療に一酸化窒素吸入療法が施行されてきました。日本先天性心臓血管外科データベースの調査では、2008 年 8 月から 11 月までの 4 ヶ月間に施行された先天性心疾患心臓手術 2795 例のうち、540 例 (19%) に一酸化窒素吸入療法が施行されております。これは工業用一酸化窒素ガスを用いて本治療を行ったものであり、各施設の倫理委員会で承認をうけ、患者家族の承諾のもとに、費用も施設負担で実施されてきたのが実態です。</p> <p>小児肺高血圧症、特に先天性心疾患にともなう肺高血圧症は、きわめて速やかな治療の開始を必要とし、その遅れは予後をきわめて悪化させます。一日も早く、新生児以降の小児、成人の肺高血圧症も本治療法の恩恵を享受できるよう、小児、成人の肺高血圧患者、特に先天性心疾患にともなう肺高血圧患者への一酸化窒素吸入療法の保険適用拡大を要望いたします。</p> <p>(一酸化窒素吸入療法の保険適用拡大に関する要望より抜粋 平成 22 年 6 月 14 日 日本小児循環器学会 理事長 中西敏雄)」³⁾ http://jspccs.umin.ac.jp/top_link/2010/20100728.html</p> <p>以上のことより、医療上の有用性は高いと考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州								
	[欧米等 6 か国での承認内容]								
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)								
	米国 ⁴⁾	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td> <td>INOMax (INO Therapeutics LLC)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td> INOMax is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation. INOMax は血管拡張剤であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児 (>34 週) における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺 (ECMO) の必要性を低下させる。 </td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td> The recommended dose of INOMax is 20 ppm. Treatment should be maintained up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOMax therapy. INOMax の推奨吸入濃度は 20 ppm である。治療は 14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善し、新生児の INOMax 療法 (一酸化窒素 (NO) 吸入療法) からの離脱が十分に可能であると判断されるまで継続する。 </td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>1999 年 12 月 23 日上記適応で承認。</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	INOMax (INO Therapeutics LLC)	効能・効果	INOMax is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation. INOMax は血管拡張剤であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児 (>34 週) における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺 (ECMO) の必要性を低下させる。	用法・用量	The recommended dose of INOMax is 20 ppm. Treatment should be maintained up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOMax therapy. INOMax の推奨吸入濃度は 20 ppm である。治療は 14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善し、新生児の INOMax 療法 (一酸化窒素 (NO) 吸入療法) からの離脱が十分に可能であると判断されるまで継続する。	備考
販売名 (企業名)	INOMax (INO Therapeutics LLC)								
効能・効果	INOMax is a vasodilator, which, in conjunction with ventilatory support and other appropriate agents, is indicated for the treatment of term and near-term (>34 weeks) neonates with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, where it improves oxygenation and reduces the need for extracorporeal membrane oxygenation. INOMax は血管拡張剤であり、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、正期産又はそれに近い新生児 (>34 週) における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺 (ECMO) の必要性を低下させる。								
用法・用量	The recommended dose of INOMax is 20 ppm. Treatment should be maintained up to 14 days or until the underlying oxygen desaturation has resolved and the neonate is ready to be weaned from INOMax therapy. INOMax の推奨吸入濃度は 20 ppm である。治療は 14 日まで使用を継続するか、酸素不飽和状態が改善し、新生児の INOMax 療法 (一酸化窒素 (NO) 吸入療法) からの離脱が十分に可能であると判断されるまで継続する。								
備考	1999 年 12 月 23 日上記適応で承認。								

			現時点では心臓手術に関する適応は申請されていないが、実地医療の面から使用の必要性が求められており、保険の支払いが行われている。
	英国 ⁵⁾	販売名（企業名）	INOMax (INO Therapeutics AB)
		効能・効果	<p>INOMax, in conjunction with ventilatory support and other appropriate active substances, is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - for the treatment of newborn infants ≥ 34 weeks gestation with hypoxic respiratory failure associated with clinical or echocardiographic evidence of pulmonary hypertension, in order to improve oxygenation and to reduce the need for extracorporeal membrane oxygenation. - <u>as part of the treatment of peri- and post-operative pulmonary hypertension in adults and newborn infants, infants and toddlers, children and adolescents, ages 0-17 years in conjunction to heart surgery, in order to selectively decrease pulmonary arterial pressure and improve right ventricular function and oxygenation.</u> <p>INOMax は、人工換気療法及び他の適切な薬剤と併用して、</p> <ul style="list-style-type: none"> - 正期産又はそれに近い新生児（在胎期間 > 34 週）における臨床的又は心エコーによって診断された肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療に適用され、酸素化を改善し、体外式膜型人工肺（ECMO）の必要性を低下させる。 - <u>成人、新生児、乳児、幼児、小児（小児の年齢は 0-17 歳）の心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療の一環として適用。肺動脈圧を低下させ、右室機能を改善させ、肺の酸素化を改善する目的で使用する。</u>
		用法・用量	<i>Newborn infants, infants and toddlers, children and adolescents, ages 0-17 years</i>

		<p>The starting dose of inhaled nitric oxide is 10 ppm(part per million) of inhaled gas. The dose may be increased up to 20 ppm if the lower dose has not provided sufficient clinical effects. The lowest effective dose should be administered and the dose should be weaned down to 5 ppm provided that the pulmonary artery pressure and systemic arterial oxygenation remain adequate at this lower dose.Clinical data supporting the suggested dose in the age range 12-17 years is limited.</p> <p><i>Adults</i></p> <p>The starting dose of inhaled nitric oxide is 20 ppm (part per million) of inhaled gas. The dose may be increased up to 40 ppm if the lower dose has not provided sufficient clinical effects. The lowest effective dose should be administered and the dose should be weaned down to 5 ppm provided that the pulmonary artery pressure and systemic arterial oxygenation remain adequate at this lower dose.</p>
	備考	<p>2001年8月1日:「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の治療」を適応として承認。</p> <p>2011年3月:新生児・小児・成人に対する適応拡大承認。</p>
独国	販売名(企業名)	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	備考	
仏国	販売名(企業名)	中央審査方式による承認のため、英国と同様

	効能・効果	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	用法・用量	中央審査方式による承認のため、英国と同様
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

EMA への承認申請資料より、心臓手術の周術期肺高血圧（PH）治療に関する臨床試験を抜粋した。⁶⁾

<海外における臨床試験等>

成人

1) 心肺バイパス術後の PH 患者に対する吸入 NO 及び吸入プロスタサイクリン（PGI₂）の有効性比較⁷⁾

[J Cardiovascular Medicine 2006; 7: 119-123]

吸入 NO 及び吸入 PGI₂ の心肺バイパス術を施した患者の PH に対する効果を成人 58 例（1 群 18～21 例）の**無作為、二重盲検比較試験**で検討した結果、NO、PGI₂ は共に、ベースラインに対し肺動脈圧及び肺血圧抵抗を有意に抑制し、PH 治療に有効であることが示唆された。さらに、吸入 NO 及び吸入 PGI₂ は対照群と比較し心肺バイパスからの離脱を容易にし、挿管時間及び ICU 滞在時間を短縮した。

2) PH 歴のある心臓手術患者の血行動態に対する吸入 NO とミルリノンの有効性比較⁸⁾

[J Cardiothorac Vasc Anesth 2000; 14: 12-17]

成人の心臓手術患者 45 例（各群 15 例）で、吸入 NO の PH に対する効果を**無作為、非盲検比較試験**でミルリノンと比較検討した結果、NO 群はミルリノン群より心拍数が少なく、右室駆出率が高かった。さらに、NO は術後の昇圧薬の必要性がより少なかった。

3) 心臓移植患者における吸入 NO 及び点滴プロスタグランジン E1（PGE₁）との選択的肺血管抵抗の低下作用比較⁹⁾

[Anesth Analg 2000; 90: 523-530]

うっ血性心不全による成人心臓移植患者（1 群 34 例）で、無作為、非盲検試験において、肺血管抵抗を低下させるか PGE₁ と共に検討した。その結果、心臓

移植後心肺バイパス施行中の吸入 NO は全身血管抵抗を減少せずに右室後負荷を減少した。心肺バイパスからの離脱は NO については全例に効果が認められたが、PGE₁ では 6 例が不成功であった。すなわち、NO は心臓移植患者の心肺バイパスからの離脱を選択的に促進させると考えられた。

安全性を採用 (GCP 準拠)

7) 左心室補助装置設置時の急性右室不全に対する吸入 NO の有用性について¹⁰⁾ [CSR: INO41]

心肺バイパス手術時の人工心肺を用いた左心室補助装置設置予定の成人 (18~77 歳) 心不全患者において、患者の管理に対する吸入 NO 40 ppm の有用性について二重盲検、プラセボ対照試験で検討した。その結果、設置 48 時間以内に右室不全に至った患者数は、吸入 NO 群 (9.6%) がプラセボ群 (15.6%) より少なかった。右室不全に至るまでの時間の中央値は吸入 NO 群 (3.6 時間) がプラセボ群 (0.6 時間) より長かった。統計学的有意差は認められなかった。以上より、統計学的に有意ではなかったが、吸入 NO は右室不全の頻度を減少し、人口心肺を用いた左心室補助装置設置時に人口呼吸を必要とする時間を短縮した。吸入 NO には十分な忍容性が認められた。

その他

9) 心臓手術後の PH に対する吸入 NO と吸入イロプロストの効力比較¹¹⁾
[J Cardiothor Vasc Anesth 2008; 22: 406-413]

成人患者において、心肺バイパス術からの離脱直後、心臓手術中発現した PH に対する吸入 NO の抑制効果を吸入イロプロストと比較検討した。その結果、心肺バイパス術からの離脱後の PH は吸入 NO 及び吸入イロプロストにより有意に減少した。両者の比較では、吸入イロプロストの PH に対する効果は吸入 NO より有効で、統計学的に有意であった。

10) 心臓移植候補者の PH に対する吸入 NO 静注 PGE₁ の効果比較¹²⁾
[J Heart Lung Transplant 2005; 24: 690-695]

心臓移植を予定している成人心不全患者 19 例の PH に対し、吸入 NO 及び静注 PGE₁ の有効性及び安全性について検討した。その結果、PH に対する吸入 NO と静注 PGE₁ の抑制効果は同程度であったが、PGE₁ にはより強い全身性の降圧作用が認められた。患者の PH に対する感受性のばらつきがあることから、PH の治療については単剤より複数薬剤での治療が効果的と考えられる。

11) 心臓移植検討患者の PH に対する NO とジピリダモールの併用効果¹³⁾
[J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1950-1956]

9 例の成人心臓移植検討患者 (冠状動脈疾患 7 例、特発性拡張型心筋症 2 例)

の先天性心疾患患者で、重度 PH に対する吸入 NO 及び静注ジピリダモールの効果について検討した。その結果、重度 PH の先天性心疾患患者において、静注ジピリダモールは吸入 NO の肺血管拡張作用を増強し、延長した。吸入 NO のみでは肺血管拡張作用は認められなかった。従って、心臓移植検討患者に対し、吸入 NO と静注ジピリダモールの併用は、重度 PH に有用であると考えられる。

1 2) 僧帽弁置換術後の PH に対する吸入 NO、吸入 PGI₂ 及び静注ニトロプルシドの効果¹⁴⁾

[J Card Surg 2005; 20: 171-176]

僧帽弁置換術を受ける予定で肺血管抵抗が上昇している僧帽弁狭窄成人患者 58 例において、吸入 NO 及び吸入プロスタサイクリンの血行動態に対する効果について、静注ニトロプルシドと比較検討した。その結果、吸入 NO 及び吸入 PGI₂ は、僧帽弁狭窄患者の術後 PH の治療に有効であった。両物質共、心拍出量を改善し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗及び肺内外圧較差を低下させることから、心臓手術後の急性右室不全患者に有用と考えられる。

1 3) 心臓手術下の NO の心筋障害に対する効果¹⁵⁾

[J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 44-50]

大動脈冠動脈バイパスと組み合わせた大動脈弁置換術を受ける成人患者 29 例において、心肺バイパスによる虚血性再還流障害に対する NO の影響について検討した。その結果、NO は低濃度の気体として投与すると心筋障害マーカーの放出を弱め、心肺バイパス術中及びその直後に左心室の不顕性機能不全を抑制した。心肺の保護には、ある程度、NO の抗炎症作用が介在すると考えられる。

1 5) 心臓移植後の PH に対する吸入 NO の効果¹⁶⁾

[Transplantation 2001; 72: 638-641]

心臓移植後の成人患者 16 例において、術後期間の吸入 NO が選択的に肺血管抵抗を低下させ、右心室の血行動態を改善するかについて検討した。その結果、PH を伴う心臓移植患者において、術後の吸入 NO は選択的に肺血管抵抗を低下させ、右心室の一回仕事量を増加させた。さらに、右心室の機能不全の発現回数を減少させた。

1 6) 心臓手術患者の PH に対する NO の用量反応性¹⁷⁾

[J Clin Anesth 2001; 13: 281-286]

成人心臓手術患者、特に PH 患者 62 例で、肺血管抵抗に対する吸入 NO (10、20、30 及び 40 ppm) の用量反応性について検討した。その結果、吸入 NO の全投与群で著しい肺血管抵抗の低下が認められ、10 ppm

以上の用量で肺血管緊張の低下が大きくなることはなかった。NO に関連する毒性が用量に相関しているという事実を考えると、10 ppm 以上の用量はこの患者集団には妥当ではないと考えられる。

1 9) 心臓手術後の重度 PH に対する吸入 NO 及び静注血管拡張薬の効力比較¹⁸⁾ [Anesth Analg 1999; 89: 1108-1115]

心臓手術後 PH を発症した心臓病成人患者（僧帽弁置換、心臓移植、三尖弁形成等）17 例において、吸入 NO の PH に対する抑制効果を静注 PGE₁ 及びニトログリセリンと比較検討した。

その結果、吸入 NO は、静注 PGE₁ 及びニトログリセリンと同程度に肺血管抵抗を減少させた。吸入 NO は選択的な肺血管拡張作用を示したが、静注 PGE₁ 及びニトログリセリンは有意な全身の血管拡張作用を示した。

2 2) PH を伴う LVAD レシピエントに対する吸入 NO の効果¹⁹⁾

[Ann Thorac Surg 1998; 65: 340-345]

末期心不全のため LVAD（左室補助装置）挿入後の重篤な肺高血圧を伴う成人患者 11 例において、吸入 NO の右心室血行動態を改善するかについて、無作為、二重盲検比較試験により検討した。その結果、肺血管抵抗が上昇した LVAD 挿入患者に対し、吸入 NO は平均肺動脈圧を有意に低下させ、LVAD のフローを増加させた。従って、PH により血液流入と拍出が制限される LVAD 挿入患者において、吸入 NO は術中の補助療法として有用と考えられる。

2 5) 心臓移植時の上昇した肺血管抵抗に対する吸入 NO とニトロプルシド及び PGI₂ の効果比較²⁰⁾

[J Heart Lung Transplant 1994; 13: 366-375]

肺血管抵抗の上昇した成人心臓移植患者 12 例において、吸入 NO の肺血管抵抗に対する抑制効果をニトロプルシド Na 及び PGI₂ と比較検討した。

その結果、吸入 NO は肺又は全身血圧に影響を与えず、肺毛細血管楔入圧及び肺血管抵抗を各々 34% 及び 36% 低下させた。ニトロプルシド Na 及び PGI₂ は肺血管抵抗を各々 50% 及び 33% 低下させたが、全身血管抵抗をニトロプルシド Na は 37%、PGI₂ は 44% 低下させた。以上より、吸入 NO は選択的な肺血管拡張薬であり、肺血管抵抗が上昇した心臓移植患者に対しより安全に使用できると考えられる。さらに、肺動脈圧が上昇した右室不全患者で、動脈圧が低いいため全身の血管拡張が適切でない患者の術後期間でも、NO には全身作用が無いため理想的な血管拡張薬と考えられる。

2 7) 冠動脈バイパス手術後の吸入 NO の効果²¹⁾

[J Cardiothorac Vasc Anes 1994; 8: 182-187]

冠動脈バイパス手術を受ける成人虚血性心疾患患者 7 例において、手術後の肺

血管に対する吸入 NO 2-25 ppm の効果について検討した。その結果、吸入 NO の肺動脈圧に対する吸入 NO の抑制作用は全ての濃度で同程度であり、肺動脈圧に対して 11%、肺血管抵抗を 22%まで抑制した。全身性の血行動態は変化しなかったが、酸素パラメータは改善傾向にあった。

3 2) 僧帽弁置換術後の慢性 PH 患者における吸入 NO の効果²²⁾

[Anesthesiology 1992; 5: 880-883]

僧帽弁置換術後の成人慢性 PH 患者 6 例において、NO 吸入後の血行動態について検討した結果、心収縮期 (-10%)、拡張期 (-8%) 及び平均肺血圧 (-10%) で統計学的に有意な減少、肺血管抵抗の減少 (-22%) 及び静脈サチュレーションの増加 (+6%) が認められた。すなわち、僧帽弁置換術後の慢性 PH 患者において、吸入 NO は肺血管を拡張し、血行動態を改善すると考えられる。

<日本における臨床試験等>

無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献はなし。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) 心臓血管外科領域における NO 吸入療法 (「一酸化窒素吸入療法」国立循環器病センター外科系集中治療科医長 公文啓二編著、メディカルレビュー社 (1999))²³⁾

NO 吸入療法は、欧米では 1991 年頃から、日本では 1993 年頃から肺高血圧症並びに呼吸不全の治療に使用されてきている。心臓血管外科領域での NO 吸入療法について経験した症例を通じてその手法、適応病態、効果並びに追跡調査などについて検討した結果の報告である。

心臓血管外科患者において 1996 年まで経験した NO 吸入療法施行 216 例 (肺高血圧 74 例、右心バイパス手術 42、高肺血管抵抗 13、右心不全 10、左心補助心臓 5、右左シャント心内遺残 1、低酸素性呼吸不全 71) の適応病態のうち 80 例について NO 吸入療法の追跡調査 (2~4.3 年、平均 3.1 年) を実施した。追跡調査において高度の肺高血圧症が残存していた 1 例において喘息様症状が認められたが、NO 吸入療法 (10 ppm 以下) は心臓手術後の様々な病態に対し、合併症もなく簡便で有効な手段であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

米国

2) Heart Transplantation, Churchill Livingstone 2002²⁴⁾

Management of the Recipient During the transplant Hospitalization の項(p.375-389)

で、右室機能不全に付随して起こる著しい肺高血圧ではまず肺血管抵抗を減少させなければならない。NO 吸入は、全身的抵抗なしに肺血管抵抗を下げる最も特異的で顕著な効果がある薬剤である、と記載している(p.379-380)。

引用文献

- Keiler-Jenson K, Lundin S, Ricksten SE Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1 and sodium nitroprusside. *Journal Heart Lung Transplant* 1995; 14:436-443²⁵⁾

ICU で術後管理している成人 13 例 (18~59 歳) において、静注血管拡張薬及び吸入 NO の血行動態に対する作用について比較検討した。

心臓移植後、プロスタサイクリンが最良の静注血管拡張薬療法であった。しかし、吸入 NO は唯一、選択的肺血管拡張作用を有していることから、PH 及び全身性低血圧を伴った重篤な右心室不全に用いるべきと考えられた。

<日本における教科書等>

1) 「循環器疾患と NO」今泉勉 編著 1998 (南山堂) ²⁶⁾

肺高血圧と NO の項に、肺高血圧の治療における NO 吸入療法の有効性に関し概説している。有効とされる疾患群として、新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)、心疾患に伴う肺高血圧症、原発性肺高血圧症、肺高血圧を伴う右心不全について述べている。

PPHN については、従来は ECMO しか救命手段のなかった重症例でも NO 吸入により ECMO を使用せず救命できる。PPHN は病因が単一ではなく、alveolar capillary dysplasia 合併例では NO 吸入を行っても予後の改善は困難な場合もあるが、多くの例では劇的な改善が見られることから、第一選択の治療法となりつつある。

心疾患に伴う肺高血圧症は、臨床で使用される対象として最も多い領域である。体外循環直後の肺血管に対しても NO 吸入は有効であり、右心不全により体外循環からの離脱困難例にも応用できる。肺高血圧症を合併する先天性心疾患の術後の右心不全や肺高血圧クライシスは成績向上の大きな障害であるが、NO は劇的な効果を発揮しうる。原発性肺高血圧症では、NO 吸入の目的は現在のところ右心不全の改善であろう。肺移植後の肺高血圧を伴う右心不全や心臓移植後の肺高血圧に対して NO 吸入を行い、肺高血圧、酸素化不全の改善を見たとする報告がある。

2) 「NO 吸入療法の生理学と歴史的背景」市瀬史 著 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 959-965, 2009-6) ²⁷⁾

NO が血管内皮由来の血管拡張分子であることが発見されて以来、広く研究され、吸入 NO は新生児肺高血圧ばかりでなく周術期における肺高血圧の治療と

診断に広く用いられている。本稿では NO 吸入が臨床的な転帰にもたらす生理学的な効果に関する様々な研究を調査し、選択的肺血管拡張薬としての NO 吸入の生理学及び肺以外の臓器に与える影響について記述している。

吸入 NO が肺血管に高い選択性を持つ理由は、NO が血管内に入るとヘモグロビンと結合して不活性化されることにある。更に吸入 NO が抹消血管・臓器にも生理作用を及ぼす可能性が報告され、どのようなメカニズムで抹消臓器に運搬されるか議論されている。

3) 「成人での NO 吸入」丸山一男、他 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 984-994, 2009-6)
28)

原発性肺高血圧における効果、診断・検査としての NO の役割、各疾患における NO 吸入の位置づけについて調査しまとめている。

各疾患におけるまとめでは、心移植/心臓手術では、肺高血圧右心室機能低下を伴う心臓移植では、体外循環離脱前からの NO 吸入が血管拡張薬による治療より有益であるといえるが、肺高血圧が存在していても右心室機能低下がない場合はそうでもないとしている。

NO の効果は臨床現場で行われている対象疾患についてエンドポイント別の異なる randomized controlled trial が必要である。しかし、右心機能低下を伴う肺高血圧で、既存の血管拡張薬が奏効しない患者には、個別に試みるべき治療と記載している。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension / ACCP Evidence-based Clinical Practice Guidelines(2004)²⁹⁾

多くのエビデンスの調査に基づいてまとめられた肺動脈性肺高血圧症の治療に関するガイドラインである。特発性肺動脈性肺高血圧症の患者に対して診断方法として、NO 吸入を含め短時間作用薬剤を使用した急性血管拡張薬による検査を行うべきであることを推奨している。エビデンスレベルは fair、ベネフィットは substantial、勧告グレードは A である。また、吸入 NO は、新生児肺高血圧、小児先天性心疾患、手術後肺高血圧、成人呼吸窮迫症候群(ARDS)、肺移植等の多様な病態に有効な肺血管拡張薬であることが示されたと記している。

2) The International Society of Heart and Lung transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients (The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 29, No.8, August 2010)³⁰⁾

NO 吸入は、心臓移植後の右心室機能不全及び肺高血圧の医学的管理に関して

推奨されており、Figure 1 に急性右心室不全の場合の治療手順を示す。周術期右心室機能不全に使用可能な選択的肺血管拡張薬として、NO 吸入はエビデンスレベル C だが勧告の程度は Class IIa として推奨されている。

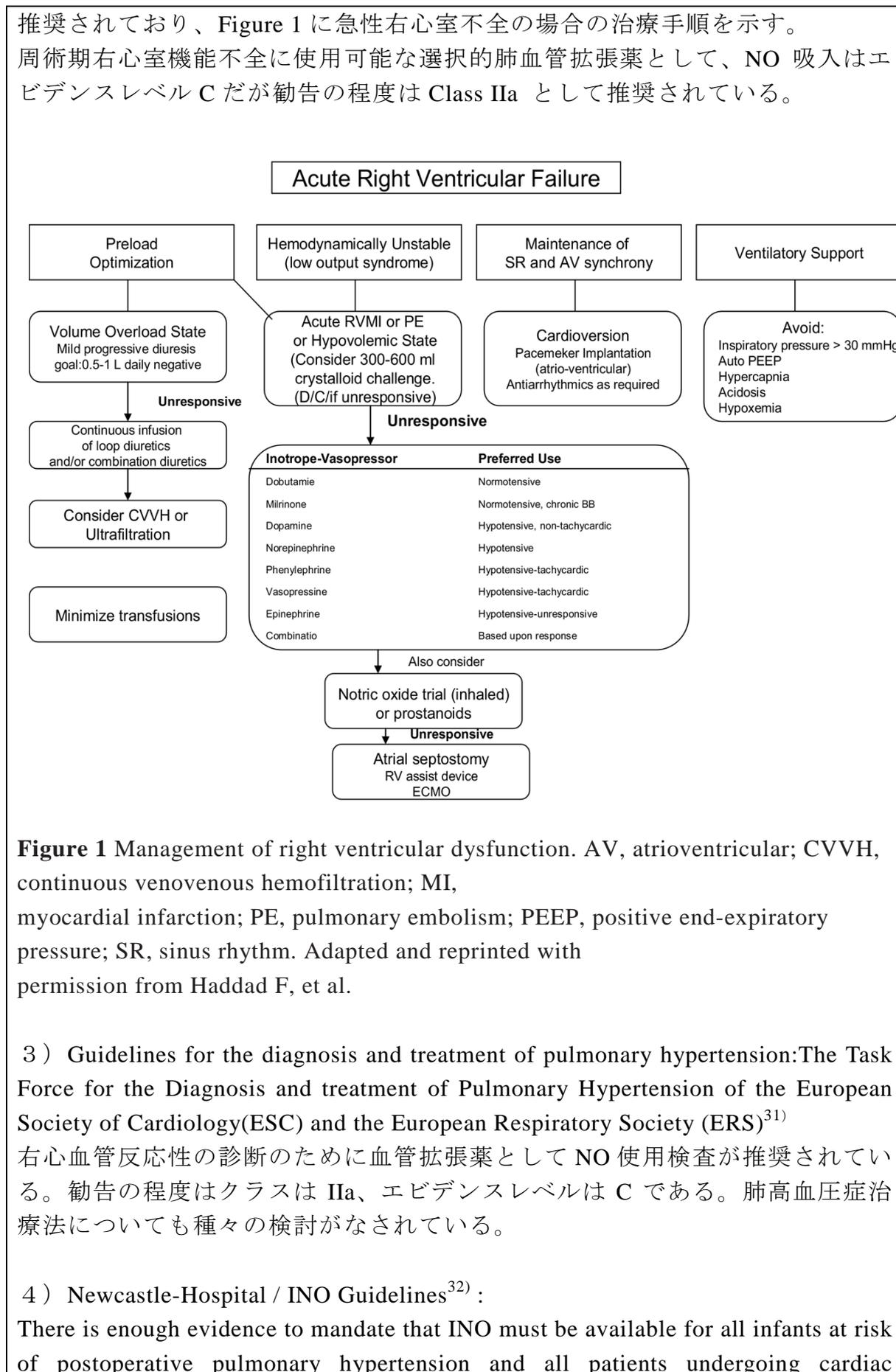


Figure 1 Management of right ventricular dysfunction. AV, atrioventricular; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; PEEP, positive end-expiratory pressure; SR, sinus rhythm. Adapted and reprinted with permission from Haddad F, et al.

3) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)³¹⁾
 右心血管反応性の診断のために血管拡張薬として NO 使用検査が推奨されている。勧告の程度はクラスは IIa、エビデンスレベルは C である。肺高血圧症治療法についても種々の検討がなされている。

4) Newcastle-Hospital / INO Guidelines³²⁾ :
 There is enough evidence to mandate that INO must be available for all infants at risk of postoperative pulmonary hypertension and all patients undergoing cardiac

transplantation during the perioperative period. This is for the following reasons:

- Infants and children with congenital heart disease and peri/post operative pulmonary hypertension and/or evidence of right ventricular(RV)failure.
- Cardiac Transplantation
- INO is of no proven benefit when pulmonary hypertension is not immediately reversible.

<日本におけるガイドライン等>

1) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版; IV 吸入麻酔薬—一酸化窒素 (2009; 日本麻酔科学会)³³⁾

(<http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-4.pdf>)

一酸化窒素ガスは、平成 20 年 7 月に新薬として承認されたが、平成 20 年 10 月 1 日時点 (本ガイドライン公表時) で販売されていない状況であった。心疾患の術中術後の適応としては、先天性心疾患の術中術後の肺高血圧症、心移植もしくは肺移植の術中術後の肺高血圧症について次のように記載している。

「先天性心疾患の術中術後の肺高血圧症に対して、海外では NO 吸入療法はその有効性を認められている。また、肺高血圧症ではないが、Glenn 手術など Fontan 型手術の術後には肺血管抵抗を低く保つ必要があるため、NO 吸入療法の適応となる。しかし、肺高血圧クリーゼに関連した死亡率の改善については、エビデンスが示されていない。これはむしろ、NO の効果が十分に認識されているがために、死亡率の減少を示すための無作為化比較試験が倫理的に行えないためであると考えられる。

心移植もしくは肺移植の術中術後の肺高血圧症に対する NO 療法は、その効果について賛否両論がある。心移植もしくは肺移植の術後の肺高血圧症に対して NO 療法を行うと、他の外科手術後の肺高血圧や内科的疾患に起因する低酸素血症に NO を使用した場合と比較して死亡率を改善するとの報告がある。また、肺移植時の再灌流障害に対して有効であるとの報告がある一方で、肺移植の再灌流直後から NO 吸入療法を開始しても酸素化や人工呼吸時間、30 日後の死亡率に差がないとする報告もある。現時点では、右心負荷の改善と危機的な低酸素血症の改善を目的とした使用が妥当であると考えられる。」

使用法 (用法・用量)、注意点については、平成 20 年 10 月 1 日時点で公表されている「アイノフロー吸入用」の添付文書から引用している。

2) 肺高血圧症ガイドライン (2006 年改訂版; 日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本呼吸器学会、日本小児循環器学会、日本静脈学会、日本心臓病学会、日本脈管学会、日本リウマチ学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全調査研究班)³⁴⁾

肺高血圧症の臨床分類に従って、疫学・原因、診断方法、治療等について指針を示している。各論で先天性心疾患に伴う肺高血圧症については、日本循環器学会ガイドライン「成人先天性心疾患診療ガイドライン」に準拠しており、診断方法として基礎疾患を確定し肺高血圧の程度を算出するために NO 吸入を含め血管拡張薬への反応性を見ることと有用であるとしている。治療として心不全増悪期に NO(5~20 ppm)+酸素吸入をエビデンスレベルは C であるが、勧告の程度はクラス IIa として推奨している。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

医学中央雑誌（1983-）で、“NO（一酸化窒素）AND 肺高血圧 AND 手術”に絞って検索（2011年7月7日）し、レビューを行った。得られた報告について、NO 吸入療法の有用性の記述がある文献を選択した。

1) 成人心臓血管手術患者に対する NO 吸入療法³⁵⁾

[日臨麻会誌 1997; 17(3): 181-187]

成人心臓血管術後の患者 22 例（適応疾患は低酸素血症型呼吸不全、PH、右心不全）を対象に NO 吸入療法を検討した。

低酸素血症型呼吸不全の患者において 10 ppm 以下の濃度で酸素化能は著明に改善した PH 例では有意な肺動脈圧の低下がみられたが、反応の程度は一様でなく、肺動脈組織の器質的変化の程度によると推察された右心不全症例は左心補助心臓が装着された。左心拍出量に追従できない右心に対し右室の後負荷軽減目的に、また周術期に右室梗塞症を起こした症例に対し NO 吸入療法を行った結果、混合静脈血酸素飽和度は有意に上昇し、右心房圧及び肺動脈圧は有意に低下した。以上より心臓血管術後の上記病態に対する NO 吸入療法は有用と思われる。

6) 低用量の NO 吸入による慢性 PH の周術期管理³⁶⁾

[Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 52: 257-260]

慢性血栓塞栓性 PH 患者（42 歳）における右心室血栓除去手術時の慢性 PH の周術期管理のために低用量の NO 吸入を施行した。

NO 吸入により血行動態及び肺ガス交換が改善され、肺血管抵抗も徐々に減少した。低用量吸入 NO は慢性血栓塞栓性 PH の外科的治療に安全かつ合理的な選択肢である。

7) 高度 PH を合併した僧帽弁閉鎖不全症の手術³⁷⁾

[胸部外科 2000; 53: 354-386]

高度 PH を合併した僧帽弁閉鎖不全症に僧帽弁置換術を施行した患者（61 歳）

に、術後に残存した PH に NO 吸入療法を施行した。

NO 吸入開始後、平均肺動脈圧が低下し、術後 5 日目に投与を中止した。中止後若干の平均肺動脈圧の上昇を認めたが循環動態は安定しており順調に回復、術後 26 日目に軽快退院した。

9) 成人心臓血管外科手術術後の PH 及び低酸素血症性呼吸不全に対する低濃度 NO 吸入療法³⁸⁾

[大阪医科大学雑誌 2003; 62: 12-23]

心臓大血管手術術後の PH 及び低酸素血症性呼吸不全に対し、10 ppm 以下の比較的 low 濃度で NO 吸入療法を施行し、その効果及び至適濃度を検討した。

手術を受けた症例 18 例 (68±5 歳) に NO 吸入療法を施行したところ、PH 群では吸入により肺動脈収縮期圧及び肺血管抵抗係数は有意に減少し、3-10 ppm で両値共にプラトーに達することを確認した。低酸素血症性呼吸不全では PaO₂/FiO₂、肺泡-動脈血酸素分圧較差及び肺内シャント率は有意に改善し、3-10 ppm では PaO₂/FiO₂ 及び肺泡-動脈血酸素分圧較差は 1 ppm 吸入時に比べ有意に改善された。低濃度 NO 吸入療法は安全であり、PH 及び低酸素血症性呼吸不全に対する至適 NO 吸入濃度は 3 ppm と考えられる。

17) 術後 NO 投与を要した高度 PH を伴う成人心房中隔欠損症³⁹⁾

[胸部外科 1998; 51(5): 403-405]

PH を伴う心房中隔欠損症の患者 (51 歳) は、開心根治術後 PHC 発作が頻発及び血行動態不安定になり、tolazoline 及び PGE₁ などがまったく無効のため、NO 吸入を施行した。

肺動脈圧はあまり下がらなかったが、吸痰処置などで肺動脈圧が上昇しても一過性で速やかに戻るようになり、血液ガスが著明に改善した。2 年後、患者は PH・肺血管抵抗ともに改善され活動的な日々を送っている。

18) 成人弁疾患症例に対する術後 NO 吸入療法⁴⁰⁾

[日本胸部外科学会雑誌 2003; 51 :428]

成人弁疾患症例に対する術後 NO 吸入療法は、肺血管の器質的変化が原因と考えられるため効果が少ないと報告がある。

NPO 吸入後、平均肺動脈圧、Pp/Ps 及び肺血管抵抗は有意に低下したが、他のパラメーターには有意な変化がみられなかった。また、臨床上問題となるような合併症は認められなかった。以上により、弁疾患術後 PH に対しても積極的に試みる価値のある治療法である。

20) 成人心臓血管術後 PH、呼吸不全に対する NO 吸入療法⁴¹⁾

[日本集中治療医学会雑誌 2001; 8 :240]

成人心臓血管術後 PH 及び高度の呼吸不全に対し NO 吸入療法を 4 例に施行し

た。

3/4 例の Pp/Ps は著明に低下し、酸素化指数は改善した。1 例は、DIC が改善せず死亡した。以上より、成人の術後 PH 及び酸素化指数の改善に対して NO 吸入療法は効果的と思われた。

3 1) 心臓血管術後の PH、呼吸不全に対する NO 吸入の効果⁴²⁾

[日本臨床麻酔科学会誌 1994; 14: S139]

心臓血管術後の PH、呼吸不全を発症した患者 7 例に NO 吸入療法を施行し、その効果を検討した。

PH、右室後負荷軽減療法または呼吸不全患者に肺動脈圧の低下及び PaO₂、左房圧、SvO₂ の上昇がみられた。NO 吸入療法は心臓血管術後の PH、右室後負荷軽減療法又は呼吸不全に対して有効な治療と思われた。

3 4) NO 吸入療法が有効であった僧帽弁術後の PH⁴³⁾

[日本集中治療医学会雑誌 2011; 18: 352]

NO 吸入療法を成人の僧房弁疾患術後急性期の患者 (47 歳) の PH に対して使用した結果、肺動脈圧が速やかに低下し、有効性が認められた。NO 吸入療法は、成人の PH においても循環動態を改善できる可能性があると考えられた。

3 5) 成人開心術における周術期重症 PH 管理⁴⁴⁾

[脈管学 2010; 50: S258]

僧房弁形成術を施行した患者 (58 歳) に薬剤で治療困難な重度 PH 発作をきたし、PGI₂、NO 使用を使用した。

術後危機的 PH 発作に対する PGI₂、NO 使用により呼吸、循環動態は著明に改善した。他薬剤が無効な重度 PH 残存症例に対し低用量でも十分な選択的肺動脈拡張効果がある本治療法は、術前 PH 症例などへの周術期予防的投与を含め検討の余地があると考えられる。

3 6) 左室補助人工心臓装着患者に対する NO 使用⁴⁵⁾

[蘇生 2009; 28: 186]

左室補助人工心臓装着患者 (65 歳) は ICU に入室後、平均肺動脈の上昇、低血圧、低心拍出量を頻繁に来すようになったため、NO 吸入及び PGI₂ の投与を開始し、循環動態は安定した。NO 吸入は肺動脈圧の低下と左室補助人工心臓への流量増加が期待されるため、有効であった。

4 0) NO 吸入が有効であった成人術後 PH⁴⁶⁾

[JAPANESE CIRCULATION JOURNAL 2000; 64: 841]

左房粘液腫摘出術を施行した患者に著しい PH を呈した。血管拡張剤などを用いたが効果がなく、術後 40 時間目に NO 吸入を施行した。

収縮期肺動脈圧は低下したが術後 60 時間目に NO 吸入を中止したが、収縮期肺動脈圧が再上昇し、低流量で NO 吸入を再開し、90 時間後人工呼吸器と共に離脱した。NO 吸入は、吸入方法を工夫すれば成人でも有効な治療法であると考えられた。

4 1) NO 吸入療法、PGE₁ の併用が有効であった成人心房中隔欠損及び総肺静脈還流異常症根治術後 PH⁴⁷⁾

[杏林医学会雑誌 1999; 30: 129]

成人心房中隔欠損／総肺静脈還流異常症根治術後に PH を呈した患者 (53 歳) に対し、NO 吸入療法及び PGE₁ を併用した。

術後 90 時間後より NO を漸減したところ肺動脈圧が上昇してきたため PGE₁ を再開し、142 時間には NO 吸入療法を離脱した。術後 14 日目に PGE₁ 投与を中止した。

4 2) PH を合併した成人心房中隔欠損及び総肺静脈還流異常症根治術後の NO 吸入療法と PGE₁⁴⁸⁾

[JAPANESE CIRCULATION JOURNAL 1999; 62: 905]

成人心房中隔欠損／総肺静脈還流異常症による PH 患者 (53 歳) に、心内修復術を施行した。

術後、肺動脈収縮期圧が 60 ppm 以上のため NO 吸入療法を開始した。7 日後 PGE₁ を併用し NO 療法を離脱、その 7 日後 PGE₁ も離脱した。術後 29 日目に肺動脈圧は十分に低下していた。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

海外及び国内の文献、成書、ガイドライン等の調査により得られた使用実態に基づき、本剤はすでに国内でも心臓手術の周術期の肺高血圧の予防・改善に有効と認知され用いられている実態が認められた。従って、EU で承認された適応と同様に、以下の下線部を効能・効果として追加することが適切であると考ええる。

「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善

成人の心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療の一環としての肺動脈圧低下、右室機能改善、肺の酸素化改善」

<要望用法・用量について>

本邦においても EU で承認された用法・用量と同様の用法・用量で使用できることを要望する。

<臨床的位置づけについて>

吸入用 NO は、心臓手術の周術期及び術後の肺高血圧の治療のため、肺動脈圧の低下、右室機能の改善、肺の酸素化の改善を目的として、EU では 2011 年 3 月承認され、米国でも保険支払い対象として使用されている。

日本においても同じ用途で主に工業用 NO を用いた吸入療法が広く施行されている。日本先天性心臓血管外科データベースの調査では、2008 年 8 月から 11 月までの 4 ヶ月間に施行された先天性心疾患心臓手術 2795 例のうち、540 例（19%）に NO 吸入療法が施行されている³⁾。しかし、これらは工業用 NO である。

肺高血圧クライシスはひとたび発症した場合の致死率が高いこと、他に有効な治療法がないことから臨床上の重要性は極めて高いといえる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) EU で 2011 年 3 月に公表文献に基づき公知申請による承認が与えられたこと、今回要望する適応に関してランダム化比較試験の実施が困難であること等から、EU の承認内容を踏まえて、日本における臨床試験は実施することなく承認申請を認めてよいと考える。

5. 備考

<その他>

1) 患者数

日本心臓血管外科手術データベース（日本心臓血管外科手術データベース機構）によれば、国内において新生児+小児の手術数の 2 割である約 2000 例／年に肺高血圧が発症し NO が使用されている。

また、日本先天性心臓血管外科データベースの調査では、2008 年 8 月から 11 月までの 4 ヶ月間に施行された先天性心疾患心臓手術 2795 例のうち、540 例（19%）に NO 吸入療法が施行されている。

6. 参考文献一覧

1) 成人心臓血管外科手術術後の肺高血圧症及び低酸素血症性呼吸不全に対する低濃度一酸化窒素吸入療法の効果;田中馨 大阪医科大学雑誌 62 巻 1 号 12-23 2003.06

2) 肺高血圧症を伴う先天性心疾患患者の周術期管理を再考する 一酸化窒素吸入療法を中心として;志馬伸朗 Cardiovascular Anesthesia10 巻 1 号 47-52 2006.05

3) 一酸化窒素吸入療法の保険適用拡大に関する要望 平成 22 年 6 月 14 日

日本小児循環器学会 理事長 中西敏雄)

4) FDA Approved Drug Products, Full Prescribing Information 12/2010

5) EMA; Summary of Product Characteristics

6) European Medicines Agency Assessment report for INOmax

7) Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, Bianco G, Gucciardo M, et.al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. J Cardiovascular Medicine 2006; 7: 119-123

8) Solina A, Papp D, Ginsberg S, Krause T, Grubb W, Scholz P, et al. A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth 2000; 14: 12-17

9) Rajek A, Pernerstorfer T, Kastner J, Mares P, Grabenwöger M, Sessler DI, et al. Inhaled nitric oxide reduces pulmonary vascular resistance more than prostaglandin E(1) during heart transplantation. Anesth Analg 2000; 90: 523-530

10) INOMAX® (Nitric oxide) for inhalation. INOT41. The effects of nitric oxide for inhalation during left ventricular assist device (LVAD) implantation. 29 May 2009 [Clinical Study Report :INO41]

11) Winterhalter M, Simon A, Fischer S, Rahe-Meyer N, Chamtzidou N, Hecker H, et al. Comparison of Inhaled Iloprost and Nitric Oxide in Patients With Pulmonary Hypertension During Weaning From Cardiopulmonary Bypass in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial. J Cardiothor Vasc Anesth 2008; 22: 406-413

12) Radovancevic B, Vrtovec B, Thomas CD, Croitoru M, Myers TJ, Radovancevic R, et al. Nitric oxide versus prostaglandin E1 for reduction of pulmonary hypertension in heart transplant candidates. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 690-695

13) Lepore JJ, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, Semigran MJ. Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients. J Heart Lung Transplant 2005; 24: 1950-1956

14) Fattouch K, Sbraga F, Bianco G, Speziale G, Gucciardo M, Sampognaro R, et al. Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement. J Card Surg 2005; 20: 171-176

15) Gianetti J, Del Sarto P, Bevilacqua S, Vassalle C, De Filippis R, Kacila M, et al. Supplemental nitric oxide and its effect on myocardial injury and function in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. J Thorac Cardiovasc Surg 2004; 127: 44-50

16) Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, Esmailian F, Marelli D, Moriguchi J, Hamilton MA, Kobashigawa J, Laks H. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. Transplantation 2001; 72: 638-641

17) Solina AR, Ginsberg SH, Papp D, Grubb WR, Scholz PM, Pantin EJ, et al. Dose

response to nitric oxide in adult cardiac surgery patients. *J Clin Anesth* 2001; 13: 281-286

1 8) Schmid ER, Bürki C, Engel MH, Schmidlin D, Tornic M, Seifert B. Inhaled nitric oxide versus intravenous vasodilators in severe pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 1108-1115

1 9) Argenziano M, Choudhri AF, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 340-345

2 0) Kieler-Jensen N, Ricksten SE, Stenqvist O, Bergh CH, Lindelöv B, Wennmalm A, et al. Inhaled nitric oxide in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 366-375

2 1) Lindberg L, Larsson A, Steen S, Olsson SG, Nordström L. Nitric Oxide Gives Maximal Response After Coronary Artery Bypass Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anes* 1994; 8: 182-187

2 2) Girard C, Lehot JJ, Pannetier JC, Filley S, Ffrench P, Estanove S. Inhaled nitric oxide after mitral valve replacement in patients with chronic pulmonary artery hypertension. *Anesthesiology* 1992; 5: 880-883

2 3) 心臓血管外科領域における NO 吸入療法 (「一酸化窒素吸入療法」国立循環器病センター外科系集中治療科医長 公文啓二編著、メディカルレビュー社 (1999))

2 4) *Heart Transplantation*, Churchill Livingstone 2002

2 5) Keiler-Jenson K, Lundin S, Ricksten SE Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin E1 and sodium nitroprusside. *Journal Heart Lung Transplant* 1995; 14:436-443

2 6) 「循環器疾患と NO」今泉勉 編著 1998 (南山堂)

2 7) 「NO 吸入療法の生理学と歴史的背景」市瀬史 著 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 959-965, 2009-6)

2 8) 「成人での NO 吸入」丸山一男、他 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 984-994, 2009-6)

2 9) Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126;35S-62S

3 0) The International Society of Heart and Lung transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients (The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 29, No.8, August 2010)

3 1) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): *European Heart Journal* 200; 30: 2493-2537

3 2) Newcastle-Hospital / INO Guidelines

3 3) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第3版; IV 吸入麻酔薬—一酸化窒素 (2009; 日本麻酔科学会)

3 4) 肺高血圧症ガイドライン (2006年改訂版; 日本循環器学会、日本胸部外科学会、日本呼吸器学会、日本小児循環器学会、日本静脈学会、日本心臓病学会、日本脈管学会、日本リウマチ学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業呼吸不全調査研究班)

3 5) 渡辺泰彦、公文啓二、矢作直樹ら.成人心臓血管手術患者に対する NO 吸入療法の検討.日本臨床麻酔学会誌.1997;17:181-187

3 6) TakabaKiyooki、AotaMasaki、NonakaMichihito、SugimotoAkihiro、KonishiYutaka.一酸化窒素吸入下右室血栓摘出手術に成功した慢性血栓塞栓性肺高血圧の1例.The Japanese Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY.2004.05;52:257-260

3 7) 濱本浩嗣、山内秀人、山口博一郎、迫史朗.術前・術後管理 高度肺高血圧を合併した僧帽弁閉鎖不全症の1手術例 術後 NO の使用経験.胸部外科.2000;53:384-386

3 8) 田中馨.成人心臓血管外科手術術後の肺高血圧症及び低酸素血症性呼吸不全に対する低濃度一酸化窒素吸入療法の効果.大阪医科大学雑誌.2003;62:40900

3 9) 今中和人、小塚裕、高本眞一ら.術後一酸化窒素投与を要した高度肺高血圧症を伴う成人心房中隔欠損症.胸部外科.1998;51:403-405

4 0) 庄嶋賢弘、田山栄基、林田信彦、福永周司、高木数実、尼子真生ら.成人弁疾患症例に対する術後 NO 吸入療法の検討.The Japanese Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY.2003;51:428

4 1) 炊江秀幸、赤須晃治、高瀬谷徹、田山慶一郎、福永周司、押領司篤茂ら.成人心臓血管術後肺高血圧症、呼吸不全に対する一酸化窒素吸入療法の効果.日本集中治療医学会雑誌.2001;8:240

4 2) 渡辺泰彦、他.心臓血管術後肺高血圧症、呼吸不全に対する NO 吸入の効果.日本臨床麻酔学会誌.1994;14:S139

4 3) 大橋智、飯田裕司、阿部茉莉子、前田友美、中野裕子、箱崎貴大ら.僧帽弁術後の肺高血圧症に一酸化窒素吸入療法が有効であった一例.日本集中治療医学会雑誌.2011;18:352

4 4) 佐藤善之、佐戸川弘之、佐藤洋一、高瀬信弥、若松大樹、黒澤博之ら.成人開心術における周術期重症肺高血圧管理 プロスタサイクリン、一酸化窒素の使用経験から.脈管学.2010;50:S258

4 5) 福島総一郎、淵辺誠、照屋孝二、瀧上竜也、中村清哉、桃原志穂ら.左室補助人工心臓装着患者に対する一酸化窒素の使用経験.蘇生.2009;28:186

4 6) 赤須晃治、炊江秀幸、横瀬昭豪、千原新吾、小須賀智一、丸山寛、川良武美、押領司篤茂、青柳成明.成人術後肺高血圧症に NO 吸入が有効であった1症例.Japanese Circulation Journal.2000;64:841

47) 波房諭補、戸成邦彦、井手博文、マティソン恵、布川雅雄、野中健史ら.成人 ASD/PAPVC 根治術後肺高血圧に一酸化窒素吸入療法、プロスタグランディン E1 の併用が有効であった 1 症例.杏林医学会雑誌.1999;30:129

48) 戸成邦彦、マティソン恵、笹川成、有村康夫、遠藤英仁、今村健太郎ら.肺高血圧を合併した成人 ASD・PAPVC 根治術後 NO 吸入療法、PGE₁ が著効した 1 例.Japanese Circulation Journal.1999;62:905