

(別添様式)

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>日本小児循環器学会 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>新生児、小児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 10 ppm で吸入を開始する。 ・十分な効果が得られなかった場合、20 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 checked="" 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</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児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)¹⁾</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</p>	

	<p>(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ため、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）」²⁾ 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

<p>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</p>	<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	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
	<p>米国</p>	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線） 販売名（企業名） INOmax (INO Therapeutics LLC)</p>

容を記載する。)	3)	効能・効果	<p>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.</p> <p>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。</p>
		用法・用量	<p>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.</p> <p>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。</p>
		備考	<p>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。</p>
	英国 4)	販売名 (企業名)	INOMax (INO Therapeutics AB)
		効能・効果	INOMax, in conjunction with ventilatory support and other appropriate active

		<p>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> 	
		<p>用法・用量</p>	<p><i>Newborn infants, infants and toddlers, children and adolescents, ages 0-17 years</i></p> <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</p>

		<p>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。⁵⁾

<海外における臨床試験等>

小児

1) 先天性心臓疾患手術後の小児患者を対象とした吸入 NO、静注ミルリノン及び吸入 NO とミルリノンの併用時の肺血行動態についての比較⁶⁾

[Ann Thorac Surg 2008; 86: 882-888]

フォンタン手術後に高血管抵抗及び酸素化機能不全のある小児患者 46 例（1 群 15～16 例）を対象とし、吸入 NO、ミルリノン及び吸入 NO とミルリノンの併用時の肺血行動態及び酸素化の変化に対する作用について、**無作為、二重盲検比較**で検討した。その結果、①経肺動脈圧は併用時 11.26→7.93Hg、吸入 NO 11.10→8.69Hg、ミルリノン 11.17→9.72Hg で、併用時が最も減少させた。②動脈血酸素化も併用時が最も顕著に改善した（併用時 68.88→131.25、吸入 NO 70.07→120.20、ミルリノン 72.60→95.20）。人工呼吸器に対する時間も併用投与が最も短かった。以上より、NO とミルリノンの併用投与がフォンタン手術後の血行動態を最も安定させた。

2) 小児における先天性心疾患手術後の PH に対する吸入 NO の抑制効果⁷⁾

[Lancet 2000; 356: 1464-1469]

1～5 ヶ月齢の小児 124 例（1 群 63 および 64 例）の PH を合併する拡張型心不全又は房室中隔欠損患者が根治手術を受け、手術から抜管まで、吸入 NO 及びプラセボ群の PH 発症数、処置時間及び ICU 治療時間に対する効果について、**無作為、二重盲検試験**で検討した。その結果、NO 群は対照群と比較して、PH 発症数が少なく（4 回：7 回）、抜管までの時間を短縮した（80：112 時間）。NO の離脱時間は約 35%長かったが、合計時間は 30 時間短かった（87：117 時間）。

3) 小児における先天性心臓疾患手術後の PH 発現に対する吸入 NO の効果⁸⁾

[Ann Thorac Surg 2000; 69: 1907-1913]

先天性心疾患のある小児患者 40 例（1 群 20 例）で、初期術後期間に収縮期肺血圧が収縮期全身血圧の 50%以上である患者において、PH 発現に対する吸入 NO の効果について検討した。その結果、NO は手術直後、肺の血行動態及びガス交換を十分に改善しなかった。NO はまた、PH の発現数を十分に減少させなかった。

安全性を採用 (GCP 準拠)

4) 小児における吸入 NO、O₂ 及び NO+100%O₂ の肺血管に対する効力比較⁹⁾ [CSR: INO22]

先天性心疾患を有し、左心カテーテル法施行を予定している小児 PH 患者 109 例において、吸入 NO、100%O₂ 及び NO+100%O₂ の PH に対する抑制効果を発揮した患者数について検討した。その結果、NO、100%O₂ 併用群は 100%O₂ 単独群に比べ有意に高い抑制率を示した (25.7% : 14.7%)。以上より、NO と O₂ の併用は、各々の単独投与と比べより強い肺血管拡張作用を示すと考えられた。

その他

5) 心臓手術後の PH に対する吸入 NO と静注シルデナフィルの効力比較¹⁰⁾ [Intensive Care Med 2003; 29: 1996-2003]

97~171 日齢の小児患者において、心臓手術後早期に発現した PH に対する吸入 NO の抑制効果を静注シルデナフィルと比較検討した。

その結果、静注シルデナフィルは吸入 NO の肺血管抵抗低下作用を増強し、吸入 NO は静注シルデナフィルの肺血管抵抗低下作用を同様に増強した。しかし、静注シルデナフィルは有意な全身性低血圧及び酸素化障害を誘発したが、吸入 NO ではこれらの作用は見られず選択的な肺血管抵抗低下作用が示唆された。

6) 心臓手術前後における NO の肺血管拡張作用比較¹¹⁾ [Scand Cardiovasc 2000; 34: 46-52]

2.6~48 ヶ月齢の先天性心疾患のある小児患者 11 例 (心室中隔欠損、房室中隔欠損、動脈管開存等) において、心臓手術前後の肺血管拡張作用を比較検討し、術前の血管拡張検査により術後の血管反応又は PH の発症が予測できるか評価した。その結果、肺血管抵抗が上昇した場合、吸入 NO に対する術後の反応からは、心臓バイパス術後の肺血管拡張薬の必要性を予測できなかった。術後に肺血管抵抗が上昇していることから、心臓バイパス術直後の NO 治療は妥当であることが示唆された。

7) 先天性心疾患根治手術後の PH に対する吸入 NO 及び過換気効果比較¹²⁾ [Crit Care Med 2000; 28: 2974-2978]

先天性心疾患のため根治手術を受けた 0.2~17.7 歳の小児患者 12 例において、吸入 NO 及び過換気の術後 PH に対する効果について比較検討した。

その結果、吸入 NO 及び過換気共、先天性心疾患の根治手術後 PH に対して肺血圧及び肺血管抵抗を低下させた。NO の肺循環に対する作用はより選択的で、

過換気よりも有効と考えられる。

8) 心肺バイパスによって生じた損傷と呼気中 NO 濃度との関係¹³⁾

[Ann Thorac Surg 1998; 66: 532-534]

1~146ヶ月齢の心肺バイパスを施した小児30例で、心肺バイパス術前及び30分後に呼気中 NO を測定した。その結果、心肺バイパス術30分後の呼気中 NO 濃度は27.6%減少した。これは呼気中 NO 濃度の低下は肺血管内皮又は肺上皮の損傷の結果、NO 産生が減少したことを示唆している。すなわち、術後 PH の治療に吸入 NO が有効であり、内皮機能不全を最小限に抑え心肺バイパス中の NO 産生を増大させることは、術後 PH の発現が減少すると考えられる。

9) 小児 PH に対する NO、O₂ 及びプロスタサイクリンの効果比較¹⁴⁾

[Heart 1998; 79: 169-174]

0.3~16.5歳の先天性心疾患のある PH 患者20例（4例は他の原因の PH）で、吸入 NO の PH に対する血管拡張作用について吸入 O₂ 及び静注 PGI₂ と比較検討した。その結果、NO は40 ppm で選択的に肺血管抵抗及び血圧を低下させた。O₂ は肺血管抵抗を減少させ、NO は全身循環に影響することなく、この減少を増強した。PGI₂ は肺及び全身の血管を拡張した。

10) 小児の先天性心疾患手術後 PH に対する吸入 NO の抑制効果¹⁵⁾

[Anesth Analg 1998; 87: 46-51]

2日齢~6.5歳の先天性心疾患手術を受けた小児患者39例において、吸入 NO の PH に対する抑制効果について検討した。

その結果、吸入 NO は心臓バイパス及び他の外科手術直後に PH を誘発した小児患者の肺動脈圧を19%まで（プラセボは9%）選択的に低下させた。

11) 心臓手術後の PH に対する NO と PGI₂ の効果比較¹⁶⁾

[Ann Thorac Surg 1995; 60: 300-305]

3日~12ヶ月齢の術後重度 PH 小児患者13例において、吸入 NO の PH に対する抑制効果を静注 PGI₂ と比較検討した。その結果、吸入 NO、静注 PGI₂ 共に肺血圧を効果的に低下させ、吸入 NO の平均肺血圧(28.5 Hg) は静注 PGI₂ (35.4 Hg) より有意に低かった。吸入 NO の全身血圧に対する肺血圧の割合は、静注 PGI₂ より有意に低く、より選択的であった。

12) 先天性心疾患手術後の PH に対する NO の効果¹⁷⁾

[J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107: 1129-1135]

小児患者17例の先天性心疾患（肺静脈還流異常、心室中隔欠損、総動脈幹症、大動脈弓離断症、房室管欠損、Senning 手術後の左房障害）手術後の重篤な PH に対する吸入 NO の効果について検討した。その結果、全身動脈圧の変化なし

で肺動脈圧が 34%低下した。動脈サチュレーションは 9.7%、静脈サチュレーションは 37%まで増加した。従って、吸入 NO は先天性心疾患小児患者の全身動脈圧を低下させることなく肺血管を拡張することが示唆された。静脈血サチュレーション及び尿量の増加は、肺血管抵抗の低下による全身血行動態の改善により生じたと考えられる。

1 3) 心疾患手術後の小児患者に投与した低用量 NO の血行動態に対する効果¹⁸⁾ [J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108: 487-492]

2~21 ヶ月齢の先天性心疾患小児患者 10 例(房室中隔欠損、全肺静脈還流異常、心室中隔欠損、両大血管右室起始症)の根治手術後、低用量吸入 NO (2-20 ppm) による血行動態への効果について検討した。その結果、術後の PH は吸入 NO (2-20 ppm) に対し選択的な肺血管拡張作用を示した。極低用量 (2 ppm) NO は毒性を最小限にするため重要と考えられた。従って、吸入 NO 療法は小児先天性心疾患の術後の PH に有用と考えられる。

1 4) 上昇した肺血管抵抗に対する吸入 NO の効果¹⁹⁾

[Br Heart J 1994; 71: 282-286]

3~32 ヶ月齢の先天性心疾患のある小児患者 22 例において、上昇した肺血管抵抗に対する短時間 (10 分間) の NO 吸入の効果について検討した。その結果、吸入 NO は全身循環に影響を及ぼさず、重大な副作用を起こさず、上昇した肺血管抵抗を 34%低下させた。

1 5) 先天性心疾患に対する吸入 NO の効果²⁰⁾

[Circulation 1993; 87: 447-453]

3 ヶ月齢~6.5 歳の先天性心疾患小児患者 10 例 (心房中隔欠損、心室中隔欠損等) の心臓カテーテル検査で誘発される肺血管収縮に対する吸入 NO の効果について検討した。その結果、吸入 NO は PH を誘発する先天性心疾患の小児患者に対し強力で選択的な肺血管拡張作用を有する。さらに吸入 NO は、心臓カテーテル検査時に PH における肺血管収縮を確認することを可能にする。

1 6) PH 及び肺内皮機能の評価における NO 及び Acetylcholine の影響²¹⁾

[Circulation 1993; 88: 2128-2138]

1 日齢~5 歳の先天性心疾患のある小児患者 43 例において、心肺バイパスが肺の内皮機能不全に關与し、術後の PH 発現の一因となるかについて検討した。その結果、10-6M Acetylcholine (Ach) は術前の患者で肺血管を拡張させたが、術後の作用は著しく減弱した。肺血管抵抗は術前で 46%減少したが、術後では 11%の減少であった。しかし、術後に Ach 投与後 80 ppm NO を吸入すると肺血管抵抗は 33%まで低下した。cGMP の血漿レベルは Ach 投与後も変化しなかったが、NO による肺血管拡張の間 3 倍以上上昇した。

<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))²²⁾

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

1) Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery, McGraw-Hill 2007²³⁾

小児心臓手術の管理の項(p.1019-1039)で、心臓手術後の全身的合併症である肺高血圧の治療方針の記載(p.1033-1034)に、一般的に使用される肺動脈血管拡張剤の一つとして NO 吸入をあげている。

引用文献:

- Gothberg S, Edberg KE Inhaled nitric oxide to newborns and infants after congenital heart surgery on cardiopulmonary bypass: a dose response study. *Scand Cardiovasc Journal* 2000; 34(2): 154-158²⁴⁾

心肺バイパス術後 PH を発症した先天性心臓疾患患者 12 例 (中央値 3.8 カ月齢) に、吸入 NO 治療を施し、循環器及び呼吸器に対する作用について検討した。平均肺血圧は 33 ± 2 mmHg から 28 ± 2 mmHg ($p < 0.001$) へ低下した。動脈血酸素分圧は 13.3 ± 2.3 kPa から 16.7 ± 2.7 kPa ($p < 0.05$) へ増加した。動脈血酸素分圧の平均変動は $29.8 \pm 6.3\%$ ($p < 0.05$) であった。その反応は高用量で初期の 0 から 3 又は 5 ppm でのみ有意であり、平均肺動脈圧又は酸素化のさらなる有意な変動は見られなかった。平均肺動脈圧の減少は、動脈血酸素分圧の有意な増加と同時

に発現した。用量を 80 ppm まで増量したが、用量反応性は認められなかった。

2) Heart Transplantation, Churchill Livingstone 2002²⁵⁾

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

- Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R Nitric oxide is an effective pulmonary vasodilator in cardiac transplant candidates with pulmonary hypertension [abstract] *Journal Heart Lung Transplant* 1993; 12:S67²⁶⁾

心臓移植患者の肺血管抵抗の増加は、急性右心室不全及び死亡の予知因子となる。NO は吸入後急速にヘモグロビンと結合し、肺循環中で不活化される肺血管拡張薬である。心臓移植患者を含む 9 例の心不全患者 (NYHA クラス III 又は IV) において、吸入 NO 及び静注ニトロプルシド (NTP) の血行動態に対する作用について比較検討した。

100%O₂、NO 又は NTP で心拍出量の変化は見られなかった。動脈血酸素飽和度は NO で変化しなかった。

結論: (1) NO は肺血管抵抗を減少させた。(2) NO の効果は全身血圧低下に制限されないが、NTP は制限される。(3) 心臓移植患者において、NO は周術期の右心室不全を治療すると共に、可逆的血管収縮を特定するために有用と考えられる。

<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) ²⁷⁾

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) ²⁸⁾

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) 「小児での使用 (新生児を除く)」山崎ゆか 著 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 1002-1008, 2009-6) ²⁹⁾

肺血管拡張効果を期待した先天性心疾患患者への使用、呼吸不全患者への使用等について、新生児を除く小児領域での NO 吸入療法の臨床での使用状況と有効性を文献的エビデンスに関し概説している。

肺高血圧を伴う先天性心疾患については、現在のところ肺高血圧クライシス予防目的での使用についてのエビデンスは明確でなく、NO 吸入療法の使用は危機的肺高血圧症に対するレスキュー的使用に限定されるであろうとしている。右心バイパス術後の症例にも NO 吸入療法が使用されてきたが、肺血管の低形成により肺血管抵抗の高い症例、術後に中心静脈圧が高い、もしくは肺血流が不十分で酸素化が不良であるような症例では循環不全の危険性のある症例に対しては NO 吸入が効果的な治療法になる可能性があるとしている。

4) 「心臓手術の実際」許俊鋭 編 (学研メディカル秀潤社) ³⁰⁾

小児の症例の場合について心臓手術の現場における術式を記載し、NO 吸入療法の実際の対応についても記載している。

5) 「エキスパートをめざす循環器診療 6. 先天性心疾患、全身疾患と心血管異常」井上博、増山理 総編集 (南江堂) ³¹⁾

先天性心疾患の内科治療として、小児心不全薬物治療ガイドライン (2002) から抜粋した治療薬一覧表 (NO ガス含む) と NO ガス吸入療法の用語解説を記載している。

(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)³²⁾

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)³³⁾

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。

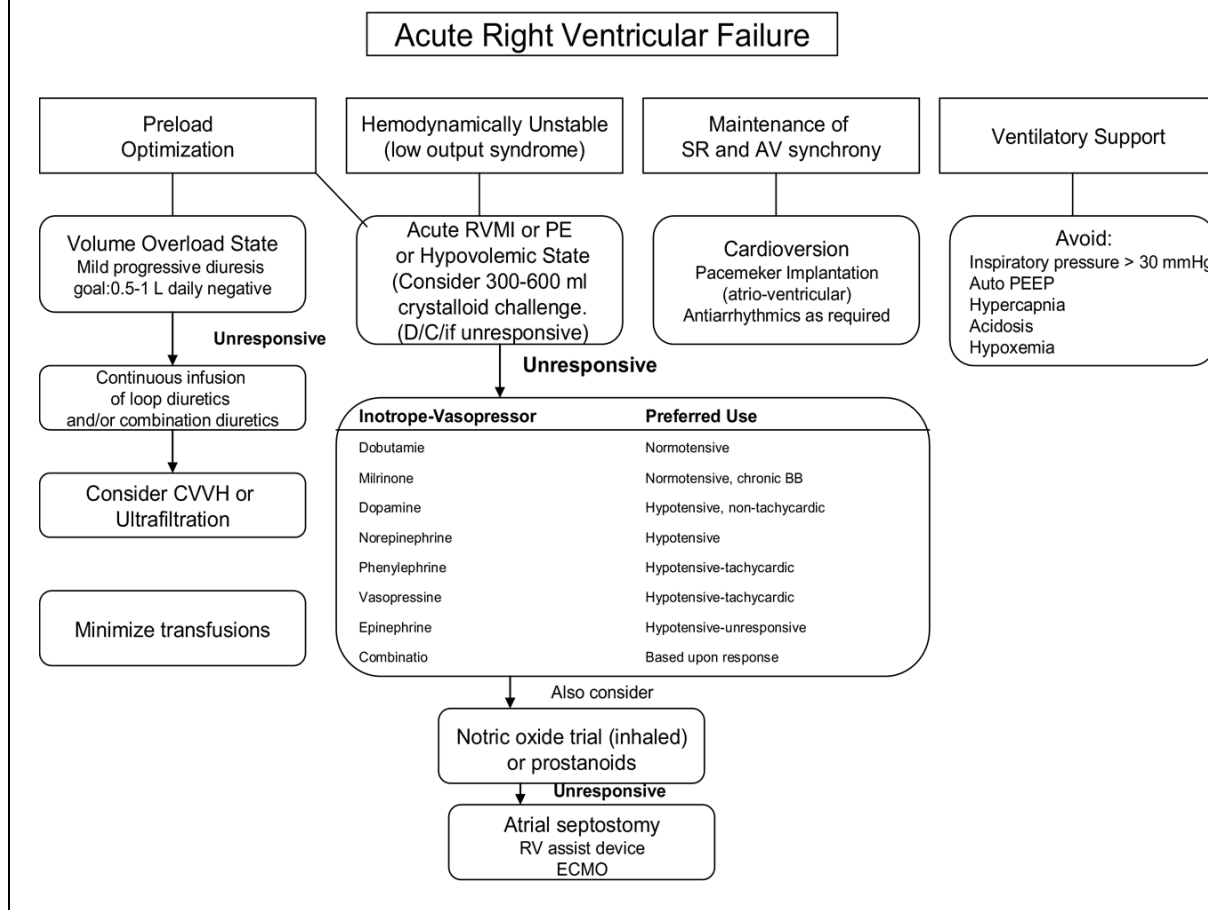


Figure 1 Management of right ventricular dysfunction. AV, atrioventricular; CVVH, continuous venovenous hemofiltration; MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolism; PEEP, positive end-expiratory pressure; SR, sinus rhythm. Adapted and reprinted with permission from Haddad F, et al.

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)³⁴⁾

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 Guidelines³⁵⁾ :

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)³⁶⁾

(<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）³⁷⁾

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。

3) 小児心不全薬物治療ガイドライン（2002；日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班）³⁸⁾

心不全治療薬の小児薬用量を表にまとめて示し、NO ガスの薬用量は 1～40 ppm 程度吸入と記載し、注意点として、窒素酸化物の発生、換気に注意、血小板機能低下、メトヘモグロビン血症をあげている。さらに次のとおり説明している。

「吸入された NO ガスは代謝半減期が数秒であるため、その血管拡張作用は肺循環に限定され全身の血圧低下作用がきわめて少ない。新生児遷延性肺高血圧、術後（フォンタン術後を含む）の肺高血圧、原発性肺高血圧などの治療に用いられる。」

(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) 小児開心術後のNO吸入療法³⁹⁾

[東邦医学会雑誌 1999; 46(5・6): 367-376]

小児開心術後のNO吸入療法を施行した5例を対象に、NO吸入療法の有用性を検討した。

5例中2例は肺動脈圧、血管抵抗ともに正常であったが、他の3例ではPHの平均Pp/Psが0.85、肺血管抵抗が9.0 U m^2 であった。吸入後早期に肺血管抵抗の低下によると考えられる心拍数の低下、平均動脈圧の上昇、有意な中心静脈の低下を認め、PaO₂/FiO₂が有意に増加した。5例中4例は臨床症状が改善し、呼吸器から離脱可能となったが、1例は術後20日後に死亡した。本療法は広範囲の重症な先天性疾患開心術後の管理に、非常に有用であった。

2) 小児開心術後PHCに対するNO吸入療法⁴⁰⁾

[日本胸部外科学会雑誌 1996; 44: 2123-2129]

小児開心術による根治手術後急性期にPHクリーゼ（PHC）と診断した被験者について治療方法及び治療成績を検討した。

PGE₁及びアムノリンでは改善せずNO吸入療法を施行した4例のうち2例は30 ppmで改善がみられ、他の2例は気道出血を合併しており、40 ppmで改善が一時的にみられたが、呼吸不全により死亡した。NOはPGE₁、アムノリンで改善できないPHCに対しても効果がみられたが、気道出血を来した症例では効果は一時的であったため、PHCのリスクが高いと考えられる症例では、肺胞、気道の状態を良好に保つと共に、早期のNO開始が重要と考えられた。

3) 小児開心術後PHCに対しNO吸入療法が有効であった心内膜床欠損症症例⁴¹⁾ [胸部外科 1996;49;729-732]

PGE₁及びアムノリンの静注でコントロール不良であった完全型心内膜床欠損症患者（2歳2ヶ月）に10 ppm NO吸入を開始した。

投与後、肺動脈圧は低下し、体血圧が上昇した。NO吸入を中止し、肺動脈圧に変化がないことを確認して抜管し、術後1ヶ月で退院した。PGE₁及びアムノリンの静注でコントロール不良であった心内膜床欠損症術後PHCに対し、NO吸入療法を行い良好な結果を得た。

4) NO吸入から経口sildenafil citrateへの移行により人工呼吸器から離脱した乳児開心術後PH⁴²⁾

[胸部外科 2005; 13: 1136-1139]

開心術後にPHが発現した患者（3ヶ月齢）に肺動脈圧と体血圧が等しくなる

等圧発作及び吸入 NO 中止後の肺動脈圧の高度再上昇の予防、並びに吸入 NO の早期離脱を目的とし、手術翌日に経鼻胃管より sildenafil citrate の投与を開始した。

経口 sildenafil citrate と吸入 NO との併用により乳児開心術後 PH に対する吸入 NO 終了時に生じる著しい肺動脈圧上昇（リバウンド現象）を抑え、かつ吸入 NO に依存した長期挿管状態の防止が可能であった。

5) 開心術後の PH に対する NO 吸入療法⁴³⁾

[新潟医学会雑誌 1996; 110(12): 577-583]

先天性心疾患敬治術後の PHC 2 例（7 ヶ月齢及び 1 歳）に対して NO 吸入療法を施行した。

体血圧低下を来さない肺動脈圧の低下及び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 PH 及び呼吸促迫症候群などに有用と考えられる。

6) NO 吸入が著効した重症 PH を伴う先天性心疾患⁴⁴⁾

[ICU と CCU: 1994; 18(12): 1193-1197]

NO 吸入が著効し救命した先天性心疾患の 2 例について報告する。

1 例目は完全大血管転位症（I 型）の男児であり、18 日齢時の Jatene 手術中、左室心筋梗塞を発症し左心不全に陥った。左心補助ポンプ装着後 ICU に入室したが、気管内吸引をきっかけに PH 発作が発症し心停止に陥った。通常の心肺蘇生には全く反応がみられなかったが NO 吸入が著効し循環動態が回復した。2 例目は偽性総動脈幹症の男児であり、17 ヶ月齢時に右室流出路形成術を施行したが、26 ヶ月齢時に肺動脈弁及び吻合部再狭窄が指摘され解除術を行った。体外循環終了時に低酸素血症、低血圧を起し離脱が困難であったが、NO 吸入により酸素化が改善し次いで循環動態が安定し人工心肺からの離脱に成功した。NO の吸入は先天性心疾患術後の致命的な一過性の重症 PH に著効を示すと考えられる。

7) 先天性心疾患における手術中の NO 吸入療法⁴⁵⁾

[日小児麻酔会誌 2005; 11: 148-151]

先天性心疾患に対する手術を施行した被験者 92 例（0 ヶ月齢～5 歳）に、麻酔投与中に NO 吸入療法（5-44 ppm）を行った。

心拍数、血圧、中心静脈圧、左房圧、呼気ガス CO₂ 分圧、動脈血 CO₂ 分圧には、投与前と投与 15 分後、投与前と投与 1 時間後に有意な差は認められなかった。SpO₂ は投与 15 分後には有意な差は認められなかったが、上昇傾向が認められ、投与 1 時間後には有意な上昇が認められた。動脈血 O₂ 分圧でも投与 15 分後及び 1 時間後ともに有意な上昇が認められた。NO 吸入療法により副作用や循環動態に悪影響を与えたと思われる症例はなかった。NO 吸入療法は、安全に使

用できる短期間の選択的な肺血管拡張薬として有用である。

8) 先天性心疾患周術期における NO 吸入療法⁴⁶⁾

[日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349]

先天性心疾患周術期に NO 吸入療法を施行した 32 例 (1~12 歳) で NO 吸入療法の有用性を検討した。

臨床所見より NO が有効であったと判断された症例は Fontan 手術 14 例、Glenn 手術 2 例、乳児 PH 2 例であった。年長時の PH 及び Norwood 手術例では NO の効果は認められなかった。

9) 体外循環、術後急性期管理の向上⁴⁷⁾

[日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349]

開心術の成績向上の鍵は体外循環の侵襲の低減及び良好な肺循環と考え、開心根治術を行った 68 例 (18 ヶ月齢未満) を対象に検討した。

体外循環中の心房成功利尿ホルモン及び術後の NO 吸入を行った群と行わなかった群を比較した結果、行った群で体外循環中の最高血圧、水バランス及び挿管日数が有意に低かった。このことより、体外循環中の心房成功利尿ホルモン及び術後の NO 吸入を含む周術期管理の工夫により成績向上が認められた。

10) 先天性心疾患に対する外科治療周術期における NO 吸入療法⁴⁸⁾

[厚生省循環器病研究委託費による研究報告集 1998; 1997: 343]

重症 PH を呈する総肺静脈還流異常に対して、修復手術術後急性期に NO 吸入を施行した被験者 (4~47 日齢) における有用性と問題点を検討した。

乳児期早期における総肺静脈還流異常の修復術後の急性期に、これまで使用してきた濃度の範囲において問題となる大きな副作用はなく、平均肺動脈圧を低下させることにより循環動態を安定化し、しかも PH 発作の予防・対処に迅速で極めて有効なため、安全かつ有用な療法と考えられた。

11) NO 吸入による先天性心疾患手術後の酸素化能の改善⁴⁹⁾

[日本集中治療医学会雑誌 2001; 8: 211]

先天性心疾患手術後に低酸素血症を認めた症例に対し、NO 吸入による酸素化能の改善を検討した。

NO 吸入前後で中心静脈圧に低下傾向が認められたが、有意ではなかった。酸素化に対しては有意に改善した。Fontan 手術の患者は先天性心疾患根治術の患者と比較して酸素化の改善が軽度であった。これは NO 吸入により肺血管は拡張するが、Fontan 手術では右心系のポンプ作用がないためと考えられた。

12) 乳児心臓手術後の PHC への NO 吸入療法⁵⁰⁾

[茨城県農村医学会雑誌 1999; 12: 11-13]

2ヶ月齢の男児への心室中隔欠損根治術の施術後に発現したPHCに対してアムリノン及びミリスロールを投与したが改善がみられないためNO吸入を施行した。

NO吸入によりPCO₂が著明に低下した。NO吸入は高濃度、長期間の使用での問題点が明らかになっているが肺高血圧に対して著明な降圧効果が期待できる治療法である。

1 3) 開心術後のPHに対するNO吸入療法⁵¹⁾

[日本小児科学会雑誌 2003; 107: 712-713]

開心術後のPHに対するNO吸入療法を13例に施行した。NO吸入前と比較して吸入1~2時間後の平均肺動脈圧は有意に減少し、大動脈収縮期圧は有意に増加した。副作用は認められなかった。NO吸入療法は、開心術後急性期の肺動脈圧を下げ、血行動態を安定させるのに有効である。

1 4) 手術後PHCに対しNO吸入療法が著効を示した心房中隔欠損、心室中隔欠損、PH⁵²⁾

[日本小児循環器学会雑誌 2000; 16 :823]

PHCについては近年選択的肺動脈拡張法としてのNO吸入により救命率は著しく向上した。NO吸入は肺動脈圧が体血圧を凌駕し、ショックに陥った患児を5ppmの低濃度で速やかに回復させた。PHCに対しては時期をのがさないNOの使用が重要である。

1 5) 小児開心術後PHCに対するNO吸入療法⁵³⁾

[日本心臓血管外科学会雑誌 2000; 29:163]

小児開心術後PHCに対するNO吸入療法を施行した被験者(8例)の治療効果を検討した。

生存例(5/8例)ではNO吸入後、Pp/Psは直ちに低下し持続した。1例反跳現象を示したがdipyridamole投与により良好な結果を得た。死亡例(3/8)のうち2例は肺出血からの呼吸不全、1例はPHCのコントロールができなかったため死亡した。NO吸入療法は低濃度でも強力な選択的肺血管拡張作用を示すが、気体という性質上、肺胞障害が発現した後では薬理作用を発揮できない。

1 6) 小児開心術後PHに対するNO吸入療法の有効性⁵⁴⁾

[日本心臓血管外科学会雑誌 1998; 27: 198]

小児開心術後PHに対するNO吸入療法の有効性を先天性疾患患者7例(9ヶ月齢~2歳10ヶ月)で心内修復前後の血行動態を比較し検討した。

心内修復が行われた後、肺血管抵抗及び肺動脈圧が有意に低下した。メトヘモグロビン濃度は有意に上昇したが、副作用を示すほどではなかった。このことより、血行動態からみたNO吸入療法は有効性と考えられた。

17) PHを伴う心疾患の術後管理⁵⁵⁾

[日本小児外科学会雑誌 1997; 33: 583]

PHを伴う心疾患のNO吸入による術後管理について検討した。

NO吸入を施行した患者は16例であり、そのうち2例はPHにより死亡した。NO吸入は平均6.8日であった。高濃度酸素吸入時間及び挿管時間の平均値はNO投与例で50.7時間及び7.2日であり、NO非投与例で107時間及び8日であった。

18) 開心術後のPHCに対するNO吸入療法の有効性⁵⁶⁾

[日本小児外科学会雑誌 1997; 33: 583]

開心術後のPHCに対するNO吸入療法を施行した3例についての有効性と問題点を検討した。

NO吸入により肺動脈圧が速やかに改善する例、効果発揮まで時を要する例、効果が一時的で著しく不安定な例と様々であった。全例血中メトヘモグロビンは2%未満であり、NO₂濃度は0.6 ppm以下で副作用は認められなかった。

19) 先天性心疾患根治術後PHに対するNO吸入の有効性⁵⁷⁾

[日本小児外科学会雑誌 1997; 33: 521]

術後PHを有する心内修復後のNO吸入による循環動態を先天性心疾患患者4例(9ヶ月齢~2歳10ヶ月)で検討した。

平均大動脈圧、体肺動脈圧比及び動脈血酸素分圧に有意差は認められなかったが、平均肺動脈圧及び肺血管抵抗が有意に低下した。このことより、血行動態からみたNO吸入療法の有効性が示された。

20) NO吸入療法による開心術後PHの治療経験⁵⁸⁾

[新潟医学会雑誌 1996; 110: 536]

心室中隔欠損及び完全房室弁口の2例であり、術前より高度のPHを合併、根治術施行後もPHが残存した症例である。NOの吸入濃度は20 ppmより開始しPHの軽減を指標に濃度を漸減した。

それぞれ45時間及び264時間吸入時間で改善がみられた。経過中、過剰なNO₂及びメトヘモグロビンの産生は認めず、室内環境汚染もなかった。これらにより開心術後PH治療におけるNOの有用性及び安全性が示された。

21) 心室中隔欠損+PHの術後PHCに対するNO吸入療法⁵⁹⁾

[新潟医学会雑誌 1996; 110: 299]

術後PHCに対するNO吸入療法についてPHを有する心室中隔欠損患者(7ヶ月齢)にNO吸入を施行して検討した。

術後NO吸入を開始し、血行動態及び血液ガスの改善がみられた。一病日に

6 ppm まで漸減し、中止を試みたが、血圧低下、肺動脈圧上昇がみられ、NO 吸入を再開した。NO の早期離脱を目的にアムリノン投与し、二病日に離脱した。メトヘモグロビン及び呼気ガス中の NO₂ に問題はなかった。

2 2) PGE₁、アムリノンの静注で制御できなかった開心術後 PHC に対する NO 吸入療⁶⁰⁾

[日本小児循環器学会雑誌 1996; 12: 232]

PGE₁、アムリノンの静注で制御できなかった開心術後 PHC に対して NO 吸入療法を施行した 3 例について検討した。

2 例は肺動脈圧が安定し抜管が可能であったが、1 例は肺出血を併発し、PAP が上昇、NO を投与したが十分な効果現れず呼吸不全のため死亡した。換気不全の症例では NO が無効であったため重症例では開始時期の決定が重要と考えられた。

2 3) 開心術後 PH に対する NO 吸入効果⁶¹⁾

[日本心臓血管外科学会雑誌 1995; 25: 90]

開心術後の PH に対し、NO 吸入療法を行い、その効果を検討した。

1 例が病院死亡した。収縮期肺動脈圧及び Pp/Ps は 1 例を除き有意に低下した。根治手術後 PH に対して NO 吸入は、即効性で有効な治療と考えられた。

2 4) 小児開心術後 PH に対する NO 吸入療法⁶²⁾

[日本小児循環器学会雑誌 1994; 10: 112]

小児開心術後の PH10 例 (18 日~7 歳) に NO 吸入療法を施行した。

7 例に肺動脈圧低下を認め、特に新生児に有効であった。また、換気血流比の改善による動脈血酸素分圧の上昇も 4 例認めた。

2 5) PH を伴う先天性心疾患の術後管理における NO 吸入療法⁶³⁾

[日本小児循環器学会雑誌 1994; 10: 112]

PH を有する患児 3 例 (1 歳) の術後管理に NO 吸入療法を試みた。

術前トラゾリン負荷に反応した 2 例で肺動脈圧が低下し、3 例で PaO₂ の改善をみた。NO 吸入療法は開心術後の肺循環動態の改善に有用と考えられる。

2 6) 人工心肺離脱時の PHC に NO 吸入療法が奏効した心室中隔欠損症⁶⁴⁾

[日本胸部外科学会雑誌 2002; 50: 68]

心室中隔欠損及び PH の患者 (4 ヶ月齢) にパッチ手術を施行した。

体外循環離脱時、PH が発現し、離脱困難となったため NO 吸入を施行したところ肺動脈圧は速やかに低下し、体外循環から離脱した。

27) 部分肺静脈還流異常の術後 PH に対する PGI₂・NO 併用療法⁶⁵⁾

[日本小児循環器学会雑誌 2001; 17: 486]

部分肺静脈還流異常の乳児の 1 ヶ月齢時に心内修復手術が施行された。6 ヶ月齢時に気道感染を契機に PHC をきたし、呼吸管理、PGI₂ の静注と NO 吸入療法などの併用で一時的有意な改善がみられたが、繰り返す PHC と低栄養のため死亡した。

28) NO 吸入療法からの離脱に難渋した総肺静脈還流異常症の術後 PH⁶⁶⁾

[北海道外科雑誌 2001; 46: 95]

患者 (4 ヶ月齢) に総肺静脈還流異常症に対する開心術を施行後、PHC を発現し、NO 吸入を開始したところ著効した。NO 吸入投与 3 日目よりウィーニングをはかり 4、5、6 日に中止するもリバウンドを生じた。リバウンドの原因には、1. 外因性 NO 投与による内因性 NO の抑制、2. 外因性 NO 投与による血管収縮因子の産生及び活性化あるいは血管拡張因子の減少などが考えられる。そこで、リバウンドを繰り返す場合は、NO を長期漸減していく必要がある。

29) 長期間の NO 吸入療法を行った開心術後の重症 PH⁶⁷⁾

[日本臨床麻酔科学会誌 1995; 15: S123]

重症 PH を伴う心室中隔欠損の欠損孔閉鎖術後患者 (1 歳) に対し、長期間の NO 吸入療法を施行した。

NO 吸入開始直後、呼吸循環動態の著しい改善はみられなかったが、NO 濃度を上げることで徐々に肺循環は安定し、PaO₂ は上昇した。このことは、肺血管病変の重症度により NO の効果に差があることが示唆されたが、肺動脈圧の上昇は抑制され、PaO₂ は上昇し、術後急性期の肺循環の安定化に有効であった。

(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る。

「新生児の肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善
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临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) 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) 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)

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

4) EMA; Summary of Product Characteristics

5) European Medicines Agency Assessment report for INOmax

6) Cai J, Su Z, Shi Z, Zhou Y, Xu Z, Xu Z, Yang Y. Nitric oxide and milrinone: combined effect on pulmonary circulation after Fontan-type procedure: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 882-888

7) Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet* 2000; 356: 1464-1469

8) Day RW, Hawkins JA, McGough EC, Crezeé KL, Orsmond GS. Randomized controlled study of inhaled nitric oxide after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1907-1913

9) Nitric oxide for inhalation, INOmax®.INOT22. Comparison of supplemental oxygen and nitric oxide for inhalation plus oxygen in the evaluation of the reactivity of the pulmonary vasculature during acute pulmonary vasodilator testing. September 18, 2008 [Clinical Study Report]

1 0) Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1996-2003

1 1) Turanlahti MI, Laitinen PO, Pesonen EJ. Preoperative and postoperative response to inhaled nitric oxide. *Scand Cardiovasc* 2000; 34: 46-52

1 2) Morris K, Beghetti M, Petros A, Adatia I, Bohn D. Comparison of hyperventilation and inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after repair of congenital heart disease. *Crit Care Med* 2000; 28: 2974-2978

1 3) Beghetti M, Silkoff PE, Caramori M, Holtby HM, Slutsky AS, Adatia I. Decreased exhaled nitric oxide may be a marker of cardiopulmonary bypass-induced injury. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 532-534

1 4) MI Turanlahti, POLaitinen, SJ Sarna, E Pesonen
Nitric oxide, oxygen, and prostacyclin in children with pulmonary hypertension. *Heart* 1998; 79: 169-174

1 5) Russell IA, Zwass MS, Fineman JR, Balea M, Rouine-Rapp K, Brook M, et al. The effects of inhaled nitric oxide on postoperative pulmonary hypertension in infants and children undergoing surgical repair of congenital heart disease. *Anesth Analg* 1998; 87: 46-51

1 6) Goldman AP, Delius RE, Deanfield JE, Macrae DJ. Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 300-305

1 7) Journois D, Pouard P, Mauriat P, Malhère T, Vouhé P, Safran D. Inhaled nitric

oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1129-1135

1 8) Miller OJ, Celermajer DS, Deanfield JE, Macrae DJ. Very-low-dose inhaled nitric oxide: A selective pulmonary vasodilator after operations for congenital heart disease *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 487-492

1 9) Winberg P, Lundell BP, Gustafsson LE. Effect of inhaled nitric oxide on raised pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 282-286

2 0) Roberts Jr JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WM. Inhaled Nitric Oxide in Congenital Heart Disease. *Circulation* 1993; 87: 447-453

2 1) Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, Thompson JE, Kulik TJ. Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88: 2128-2138

2 2) 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 3) *Johns Hopkins Manual of Cardiothoracic Surgery*, McGraw-Hill 2007

2 4) Gothberg S, Edberg KE Inhaled nitric oxide to newborns and infants after congenital heart surgery on cardiopulmonary bypass: a dose response study. *Scand Cardiovasc Journal* 2000; 34(2): 154-158

2 5) *Heart Transplantation*, Churchill Livingstone 2002

2 6) Semigran MJ, Cockrill BA, Kacmarek R Nitric oxide is an effective pulmonary vasodilator in cardiac transplant candidates with pulmonary hypertension [abstract] *Journal Heart Lung Transplant* 1993; 12:S67

2 7) 「循環器疾患と NO」今泉勉 編著 1998 (南山堂)

2 8) 「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 9) 「小児での使用 (新生児を除く)」山崎ゆか 著 (臨床麻酔、Vol.33, No.6 1002-1008, 2009-6)

3 0) 「心臓手術の実際」許俊鋭 編 (学研メディカル秀潤社)

3 1) 「エキスパートをめざす循環器診療 6. 先天性心疾患、全身疾患と心血管異常」井上博、増山理 総編集 (南江堂)

3 2) 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 3) 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 4) 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 5) Newcastle-Hospital / INO Guidelines

3 6) 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 7) 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 8) 小児心不全薬物治療ガイドライン (2002; 日本小児循環器学会学術委員会「小児心不全薬物治療ガイドライン」作成班)

3 9) 藤井毅郎、吉原克則、小山信彌、渡邊善則、塩野則次、川崎宗泰ら.小児開心術後のNO吸入療法.東邦医学会雑誌.1999;46:367-376

4 0) 厚美直孝、五味聖吾、金本真也、他.小児開心術後肺高血圧クリーゼの治療—一酸化窒素吸入療法の適応と効果に関する考察.日本胸部外科学会雑誌.1996;44:2123-2129

4 1) 厚美直孝、金本真也、寺田康ら.術後肺高血圧クリーゼに対しNO吸入療法が有効であった心内膜床欠損症の1治験例.胸部外科.1996;49:729-732

4 2) 中津太郎、根本慎太郎、池田義、佐地嘉章、中島博之、仁科健ら.術前・術後管理—一酸化窒素吸入から経口 sildenafil citrate への移行により人工呼吸器から離脱した乳児開心術後肺高血圧.胸部外科.2005;58:1136-1139

4 3) 山本和男、渡辺弘、宮村治男、他.開心術後の肺高血圧症に対するNO吸入療法.新潟医学会雑誌.1996;110:577-583

4 4) 池田恵、松岡由里子、藤野裕士、他.一酸化窒素吸入が著効した重症肺高血圧症をともなう先天性心疾患の2症例.ICUとCCU.1994;18:1193-1197

4 5) 川端広憲、天野誉、芦田有紀、藤井文、渡邊栄子、宮原ひろみら.先天性心疾患における手術中の一酸化窒素吸入療法の検討.日小児麻酔会誌 2005; 11: 148-151

4 6) 芳村直樹、山口鼻弘、大嶋義博、岡威光、大瀧義郎、長谷川智巳、島津親志、鄭輝男、黒江兼司、城戸佐知子.先天性心疾患周術期における一酸化窒素(NO)吸入療法.日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349

4 7) 新保秀人、早川豪俊、三谷義英、丸山一男、高林新、梶本政樹ら.体外循環、術後急性期管理の向上を目指して—ANP、低容量NOの導入—.日本小児循環器学会雑誌 2000; 16: 349

4 8) 上村秀樹.先天性心疾患に対する外科治療周術期における一酸化窒素吸入療法に関する研究.厚生省循環器病研究委託費による研究報告集 1998; 1997: 343

4 9) 福田靖、黒田泰弘、佐藤由美子、岸史子、飯富貴之、阿部正ら.一酸化窒

素吸入による先天性心疾患術後の酸素化能の改善.日本集中治療医学会雑誌
2001; 8: 211

5 0) 広岡一信、 下山武彦、 大貫雅裕、 岡崎洋雄、 稲垣雅春、 船越尚哉
ら.乳児心臓手術後の肺高血圧クリーゼに一酸化窒素(NO)吸入療法が有効であ
った1例.茨城県農村医学会雑誌.1999;12:40860

5 1) 長嶋光樹、 富野哲夫、 佐藤晴瑞、 中田達広、 大谷享史、 斉藤博之
ら.開心術後の肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法.日本小児科学会雑
誌.2003;107:712-713

5 2) 杉本智、 高木伸之、 山内昭彦、 大澤久慶、 鉢呂芳一、 安倍十三夫.
手術後肺高血圧クリーゼに対し一酸化窒素吸入療法が著効を示した心房中隔
欠損、心室中隔欠損、肺高血圧の1治験例.日本小児循環器学会雑誌.2000;16:823

5 3) 清田純、 厚美直孝、 平松祐司、 徳永千穂、 内藤和寛、 三原和乎ら.
小児開心術後肺高血圧クリーゼに対する NO 吸入療法.日本心臓血管外科学会
雑誌.2000;29:163

5 4) 近田正英、 他.どのような症例に術後 NO 吸入療法が必要であったか?
VSD、PH症例における検討.日本心臓血管外科学会雑誌.1998;27 卷:198

5 5) 鈴木政夫、 他.肺高血圧を伴う心疾患の術後管理 一酸化窒素吸入療法の
臨床経験を含めて.日本小児外科学会雑誌.199;33:583

5 6) 高橋昌、 他.開心術後の PH Crisis に対する一酸化窒素(NO)吸入療法の有
効性の検討.日本小児外科学会雑誌.1997;33:583

5 7) 小野隆志、 他.先天性心疾患根治術後肺高血圧に対する一酸化窒素(NO)
吸入の有効性に関する検討.日本小児外科学会雑誌.1997;33:521

5 8) 佐藤一範、 他.一酸化窒素吸入療法による開心術後肺高血圧症の治療経
験.新潟医学会雑誌.1996;110:536

5 9) 山本和男、 他.心室中隔欠損+肺高血圧症の術後 PH crisis に対する NO
吸入療法の経験.新潟医学会雑誌.1996;110:299

6 0) 厚美直孝、 他.PGE₁、 Amrinone の静注で制御できなかった開心術後肺
高血圧クリーゼに対する NO 吸入療法の効果と適応について.日本小児循環器
学会雑誌.1996;12:232

6 1) 原修二、 他.開心術後肺高血圧に対する NO 吸入効果.日本心臓血管外科
学会雑誌.1995;25:90

6 2) 福田宏嗣、 他.小児開心術後肺高血圧に対する一酸化窒素(NO)吸入療法.
日本小児循環器学会雑誌.1994;10:112

6 3) 新保秀人、 他.肺高血圧を伴う先天性心疾患の術後管理における Nitric
Oxide 吸入療法の試み.日本小児循環器学会雑誌.1994;10:112

6 4) 本田克彦、 大岩博、 戸成邦彦、 石田良一、 須藤憲一.人工心肺離脱時
の PH crisis に NO 吸入療法が奏効した心室中隔欠損症の1例.The Japanese
Journal of THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY.2002;50:68

6 5) 村上桌、 中尾朋平、 雪竹義也、 堀米仁志、 松井陽、 平松祐司ら.部

分肺静脈還流異常の術後肺高血圧に対して PGI₂・NO 併用療法を行った乳児例.
日本小児循環器学会雑誌.2001.05;17 巻:486

6 6) 枝長充隆、四十物摩呼、豊島由希、川名信.NO(一酸化窒素)吸入療法
からの離脱に難渋した総肺静脈還流異常症の術後肺高血圧症.北海道外科雑
誌.2001;46:95

6 7) 田中裕之ら.長期間の一酸化窒素吸入療法を行った開心術後の重症肺高血
圧症の 1 例.日本臨床麻酔学会誌.1995;15:S123