

氏名(本籍)	齋藤敏彦(神奈川県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2,158号		
学位授与年月日	平成11年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	慢性肺疾患に伴う肺高血圧症に対する一酸化窒素吸入療法の検討		
主査	筑波大学教授	医学博士	豊岡秀訓
副査	筑波大学教授	医学博士	大川治夫
副査	筑波大学助教授	医学博士	鬼塚正孝
副査	筑波大学助教授	医学博士	岡村健二
副査	筑波大学講師	医学博士	青柳一正

## 論文の内容の要旨

### (背景と目的)

慢性肺疾患に伴う肺高血圧症の長期的な治療法は在宅酸素療法の他に確立されたものがない。近年、一酸化窒素(NO)吸入の選択的肺血管拡張作用が肺高血圧症の急性期治療に臨床応用されてきている。本研究では、慢性肺疾患に伴う肺高血圧症に対するNO吸入の効果の検討と、長期NO吸入システムの確立を目的として、慢性肺疾患患者に対するNO吸入およびデマンドバルブを用いたNO吸入システムの検討を行った。また、潜在性肺高血圧症の診断に下肢挙上負荷試験が有用であるかを検討し、さらにNO吸入が下肢挙上負荷における肺循環動態変化に与える影響を検討した。

### (対象と方法)

#### 1)慢性肺疾患に伴う肺高血圧症における一酸化窒素吸入の検討

平均肺動脈20mmHg以上の肺高血圧症を有する慢性肺疾患34例に対して5~20ppm NO及び100%酸素吸入、さらに100%酸素と10ppm NOの同時吸入を行い、肺循環諸量の変化を観察した。

#### 2)デマンドバルブを用いた一酸化窒素吸入システムの検討

機械的モデル肺に経鼻カニューレにて44.3~368ppm NO吸入を行い、モデル肺内NO濃度を測定した。また、酸素吸入を同時に行い、モデル肺内NO<sub>2</sub>濃度を測定した。健常人8名に、閉鎖マスクにての40, 80ppm NO吸入と、デマンドバルブを伴った経鼻カニューレにての368ppm NO吸入を行い、血中のNO代謝産物の濃度変化を測定した。健常人ボランティア14例に経鼻カニューレにて44.3~368ppm NO吸入を行い、デマンドバルブの有無によりその混合呼気中に排出されるNO、NO<sub>2</sub>濃度を測定した。慢性肺疾患8例にデマンドバルブを用いて44.3~186ppm NO吸入を行った。

#### 3)慢性肺疾患における下肢挙上負荷試験の検討

慢性肺疾患27例で下肢挙上負荷試験を行い、肺循環諸量の変化を観察した。また、内8例には10ppm NO吸入下に同様に下肢挙上負荷試験を行った。

### (結果と考察)

#### 1)慢性肺疾患に伴う肺高血圧症における一酸化窒素吸入の検討

NO吸入では、肺動脈圧、肺血管抵抗が低下した。PaO<sub>2</sub>は5ppmで有意に上昇した。酸素吸入では肺動脈圧は低下したが肺血管抵抗は低下しなかった。酸素とNOの同時吸入では肺動脈圧がさらに低下し、酸素単独吸入と

比較して有意にPaO<sub>2</sub>が上昇した。NO吸入は選択的肺血管拡張作用を示し、肺血管に対する作用には酸素吸入とNO吸入に違いがあり、酸素吸入とNO吸入の併用はさらに有効であると考えられた。

### 2) デマンドバルブを用いた一酸化窒素吸入システムの検討

経鼻カニューレによる吸入で、モデル肺内NO濃度は吸入NO濃度のおよそ1/11であった。酸素の同時吸入はモデル肺内NO<sub>2</sub>濃度を変化させなかった。血中NO代謝産物濃度はデマンドバルブを伴った経鼻カニューレにての368ppm中NO吸入と閉鎖マスクにて40ppm NO吸入とで等しかった。デマンドバルブによる間歌吸入は、混合呼気中NO濃度を持続吸入の約1/8にした。デマンドバルブを伴った経鼻カニューレにてのNO吸入は、患者肺動脈圧と肺血管抵抗を有意に低下させた。経鼻カニューレによるNO吸入では、吸入NO濃度のおよそ1/10の肺内NO濃度が得られると推定された。デマンドバルブ使用により、環境に排出されるNO、NO<sub>2</sub>は十分に削減された。慢性肺疾患患者で、デマンドバルブを用いたNO吸入は有意な肺血管拡張作用を示した。

### 3) 慢性肺疾患患者における下肢挙上負荷試験の検討

下肢挙上により肺動脈圧は有意に上昇し、安静臥位にて平均肺動脈圧20mmHg未満の症例の半数に20mmHg以上への上昇を認めた。NO吸入下の下肢挙上では、心拍出量の有意な増加を認めた。下肢挙上負荷試験は、潜在性肺高血圧の診断に有効で安全で簡便な方法であると考えられた。NO吸入は、下肢挙上負荷に対する予備能を向上させると考えられた。

#### (結論)

本研究は、1)慢性肺疾患に伴う肺高血圧症にNO吸入が有効であり、酸素吸入との併用がさらに有効であること、2)デマンドバルブを用いた経鼻カニューレによるNO吸入により吸入濃度のおよそ1/10の肺内濃度が得られ、大気汚染が十分に回避できること、3)下肢挙上負荷試験が潜在的肺高血圧症の診断に有用であり、NO吸入は負荷に対する患者肺循環の予備能を向上させる可能性があること、を示した。これにより、NO長期吸入による慢性肺疾患に伴う肺高血圧症治療が、臨床応用に向けてさらに検討展開されるべきと結論された。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性肺疾患に伴う肺高血圧症や肺性心患者に対するNOガスの吸入投与は、病態や予後に有利に働くことが予想されるが、急性肺疾患に対するNO吸入療法に比較して、未だ確立されたものではない。また、慢性肺高血圧症に対する確立された方法である酸素吸入療法との比較や併用効果についても詳細な検討はない。本研究において、慢性肺疾患に伴う肺高血圧症患者に対する安静時または下肢挙上負荷時のNO吸入が肺循環の諸パラメータに好影響を与えること、呼吸同調器を用いた経鼻カニューレによるNO吸入により環境汚染を回避しつつ在宅での長期投与の可能性が示された点は評価できる。今後、長期投与時の効果、吸入毒性、患者のQOLや転帰に与える影響などの研究を含め、更なる発展が期待される。

なお、現段階では医療ガスとして認可されていないNOガスが使用されているが、本研究は筑波大学倫理委員会の承認のもとに行われている。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。