
原 著

急性呼吸不全を合併した免疫不全患者に対する呼吸療法がICU転帰に与える影響～NPPVとHFNCの比較～

高島拓也¹⁾, 板垣大雅¹⁾, 上野義豊¹⁾, 中西信人¹⁾, 田根なつ紀¹⁾, 綱野祐美子¹⁾, 大藤純²⁾

¹⁾徳島大学病院救急集中治療部

²⁾徳島大学病院 ER・災害医療診療部

(令和2年1月10日受付) (令和2年2月6日受理)

免疫不全状態の急性呼吸不全は非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) の良い適応とされるが, ハイフロー経鼻カニューラ (high flow nasal cannula : HFNC) との比較について定まった見解はない。そこでわれわれは, 急性呼吸不全を合併した免疫不全患者の背景及び転帰をICU入室後最初に選択された呼吸療法別に後ろ向き調査し, HFNC群とNPPV群で比較した。

HFNC群12例とNPPV群10例を比較した。治療の前後で P_aO_2/F_iO_2 比は両群で有意に上昇し ($p<0.05$), NPPV群で有意に高い値を示した ($p=0.02$)。ICU在室期間はHFNC群で有意に短かった (4.6日 vs. 13.8日, $p=0.02$)が, ICU死亡率 (16.7% vs. 30.0%, $p=0.46$), 挿管率 (33.3% vs. 50.0%, $p=0.43$) に有意差はなかった。本研究より, 免疫不全患者の急性呼吸不全において, HFNCはNPPVの代用となる可能性が示唆された。但し, 本研究は治療方法の選択にバイアスが存在した可能性が高く, ランダム化比較試験による検証が必要である。

はじめに

ハイフロー経鼻カニューラ (high flow nasal cannula : HFNC) は, 直接肺内外のガスの移動に携わらない酸素療法だが, 適切に加温加湿された高流量ガスは, 気道クリアランスの改善, 解剖学的死腔の洗い出しや上気道抵抗の軽減などの生理学的効果を有する¹⁾。近年, I型急性呼吸不全患者を対象とした多施設ランダム化比較試験 (FLORALI研究)²⁾において, HFNCは非侵襲的陽圧換

気 (noninvasive positive pressure ventilation : NPPV) や低流量酸素療法を上回る予後改善効果を示した。

ガイドライン³⁾上NPPVの使用が強く推奨される急性病態の一つに免疫不全患者の急性呼吸不全があるが, 主たる推奨理由は侵襲的人工呼吸による合併症の予防である。よってこの患者層では, HFNCがNPPVの代用となる可能性があると考えられるが十分なエビデンスはない。

今回, 当院ICUに入室した急性呼吸不全を合併した免疫不全患者を対象に, 初回呼吸療法の選択と患者背景, 転帰の関係を後方視的に調査した。

対象と方法

本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。当院ICUに2011年1月～2017年12月に入室した血液悪性腫瘍患者及び, 2016年1月～2017年12月に入室した免疫不全患者のうち, 急性呼吸不全 (P_aO_2/F_iO_2 比 <300 mmHg) を合併した症例を対象とした。免疫不全患者は入室前6ヵ月以内の1)免疫抑制剤の使用, 2)化学療法, 3)放射線療法, 4)ステロイド (プレドニン換算で 0.375 mg/kg/日以上) の使用と定義した。気管切開後, 手術後, 入室時 P_aO_2/F_iO_2 比 ≥ 300 mmHg, 18歳以下, 挿管拒否, 入室前の人工呼吸及びHFNC使用は除外した。ICU在室中各患者はICU担当医師, 看護師によって当院の標準的な治療を受け, 初回呼吸療法の選択は担当医師の判断によって行われた。

対象患者について, 年齢, 性別, 基礎疾患, ICU入

室理由, APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) IIスコア, 入室後初回の呼吸療法, 呼吸療法開始前後の呼吸回数, 血液ガス分析値を電子診療記録より調査した。通常酸素療法(マスク, 経鼻カニュラ)下における F_{iO_2} は $0.21 + 0.4 \times \text{酸素流量 (L/分)}$ として P_{aO_2}/F_{iO_2} 比を算出した。次に, 入室後最初に行った呼吸療法によって NPPV 群と HFNC 群の 2 群に分類し, 呼吸療法の選択と治療失敗 (NPPV や気管挿管への移行), ICU 死亡, 新規肺炎や敗血症との関係を群間で比較した。

統計学的解析には χ^2 検定, t 検定を用いた。統計処理は IBM SPSS Statistics 25 を用いた。結果は平均 \pm 標準偏差または平均 (95% 信頼区間) で示した。有意判定基準は $p < 0.05$ とした。

結 果

対象症例 124 人中 102 人を除外し, HFNC 群 12 例と NPPV 群 10 例の計 22 例 (平均年齢 64 歳, 男性 14 例) で検討した (Figure 1, Table 1)。入室時期は 9 例 (3 例 vs. 6 例) が 2011 年~2014 年, 13 例 (9 例 vs. 4 例) が 2015 年~2017 年だった。両群で APACHE II スコアに有意差はなかった (24 vs. 26, $p = 0.39$)。呼吸不全の原因は両群

に差は認めなかった。NPPV 施行中の平均一回換気量は 9.8 mL/kg 理想体重であり, HFNC 施行中の平均 F_{iO_2} は 55%, 平均流量は 40 L/分 だった。

Table 2 に主要な転帰を示す。ICU 在室期間は HFNC 群で有意に短かった (4.6 日 vs. 13.8 日, $p = 0.02$) が, ICU 死亡率 (16.7% vs. 30.0%, $p = 0.46$), 治療失敗率 (33.3% vs. 50.0%, $p = 0.43$) に有意差はなかった。HFNC 群の 1 例は NPPV 施行後に気管挿管に至った。新規の肺炎及び敗血症の発症率 (Table 2) に両群で差はなかった。また, 呼吸療法開始時の呼吸回数, pH, P_{aCO_2} , P_{aO_2}/F_{iO_2} 比に両群で差はなかった (Table 3)。治療の前後で P_{aO_2}/F_{iO_2} 比は両群で有意に上昇し ($p < 0.05$), NPPV 群で有意に高い値を示した ($p = 0.02$)。呼吸回数, pH, P_{aCO_2} は治療介入の前後で両群ともに有意な変化を認めなかった。

考 察

呼吸不全を合併した免疫不全患者において, 呼吸療法の選択が転帰に与える影響を後方視的に検討した。ICU 在室期間は HFNC 群で有意に短かったものの, 治療失敗率及び ICU 死亡率に両群で差を認めなかった。

Frat らは, FLORALI 研究²⁾の事後解析⁴⁾において,

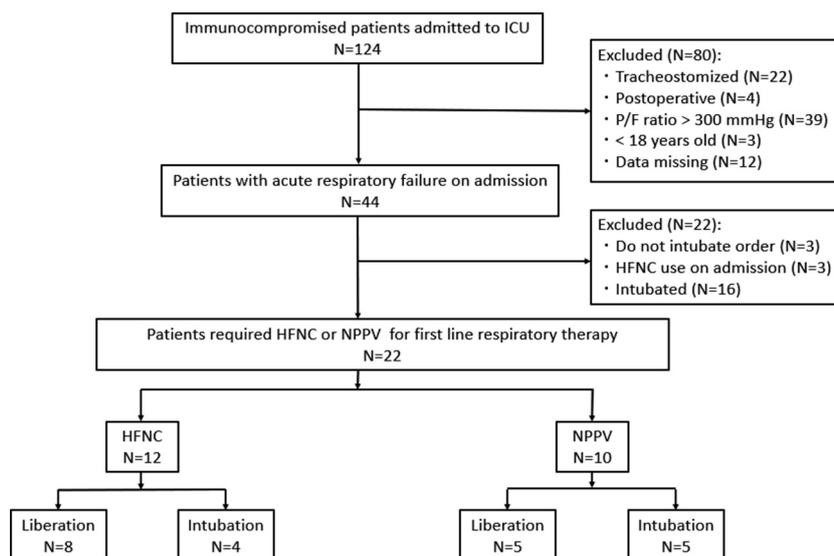


Figure 1 Flow chart of study participants. ICU, intensive care unit; P/F, P_{aO_2}/F_{iO_2} ; HFNC, high flow nasal cannula; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation.

Table 1 Patient Characteristics.

	HFNC (n=12)	NPPV (n=10)	p
Male/Female, n (%)	7/5 (58.3/41.7)	7/3 (70.0/30.0)	0.55
Age, yr	64.0 ± 10.3	64.0 ± 13.2	0.99
APACHE II score	23.8 ± 7.1	26.4 ± 7.0	0.39
Reason for acute respiratory failure			
Cardiogenic pulmonary edema, n (%)	8 (66.7)	8 (80.0)	0.48
Bacterial pneumonia, n (%)	6 (50.0)	4 (40.0)	0.64
Interstitial pneumonia, n (%)	1 (8.3)	0 (0.0)	0.35
Reason for immunosuppression			
Lymphoma	1 (8.3)	2 (20.0)	0.43
Leukemia	3 (25.0)	3 (30.0)	0.79
Myeloma	1 (8.3)	2 (20.0)	0.43
Other hematological diseases	1 (8.3)	1 (10.0)	0.89
Chemotherapy or radiation therapy	1 (8.3)	1 (10.0)	0.89
Steroids or immunosuppressive drug use	5 (41.7)	1 (10.0)	0.01
Administered antibacterial drug, n (%)	10 (83.3)	9 (90.0)	0.65

Values are expressed as n (%) or mean ± standard deviation.

HFNC, high flow nasal cannula; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation; APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

Table 2 Outcomes of immunocompromised host with acute respiratory failure in ICU.

	HFNC (n=12)	NPPV (n=10)	p
New-onset pneumonia, n (%)	1 (8.33)	2 (20)	0.43
New-onset sepsis, n (%)	1 (8.33)	2 (20)	0.43
Intubation in the ICU, n (%)	4 (33.3)	5 (50.0)	0.43
ICU stay, days	4.6 (3.0-6.2)	13.8 (6.0-22.6)	0.02
ICU mortality, n (%)	2 (16.7)	3 (30.0)	0.46
Hospital stay, days	83.8 (55.5-112.1)	111.3 (48.4-174.2)	0.43

Data are expressed as n (%) or mean (95% confidence interval).

ICU, intensive care unit; HFNC, high flow nasal cannula; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation.

免疫不全患者における HFNC の NPPV を上回る予後改善効果を示した。但し FLORALI 研究は、対象に NPPV の推奨度が高い心原性肺水腫や COPD 患者が含まれていないという特徴を持つ。一方本研究は対象の73%が心原性肺水腫患者であり、NPPV 群で P_aO_2/F_iO_2 比の大きな改善を認めたものの、ICU 死亡率、治療失敗率に両群で有意差はなかった。心原性肺水腫において、NPPV が呼吸や循環に与える効果⁵⁾は病態生理学的に明らかである一方で、NPPV はあくまで対症療法であり、治療の首座である利尿薬を中心とした薬物療法が適切に行われる条件において HFNC に比べて死亡率のような主要アウトカムを改善するかについては不明であり、ランダ

ム化比較試験が待たれる。

また本研究では NPPV 群の一回換気量は 9.8 mL/kg 理想体重であり、NPPV を上回る HFNC の予後改善効果を示した過去の報告^{4,6)}における値 (いずれも 9.0 mL/kg 理想体重) を上回っていた。近年高一回換気量の肺傷害性が NPPV においても指摘されており、不良な転帰との関係が明らかになっている^{7,8)}。9.5 mL/kg 理想体重以上の一回換気量が I 型呼吸不全患者の NPPV 失敗を高率に予測するという報告⁸⁾を踏まえると、NPPV が高一回換気量で行われていたことが、今回心原性肺水腫患者が多かったにも関わらず両群のアウトカムに差が認められなかった要因の一つかもしれない。

Table 3 Respiratory rate and arterial blood gas analysis before and after the initiation of respiratory therapy.

	HFNC (n=12)	NPPV (n=10)	p
Pre-respiratory therapy			
Respiratory rate, bpm	29.0(24.4-33.6)	28.7(25.5-31.9)	0.92
pH	7.46(7.42-7.50)	7.40(7.34-7.46)	0.11
PaCO ₂ , mmHg	39.3(32.7-45.9)	34.5(27.9-41.1)	0.33
PaO ₂ /F _i O ₂ , mmHg	101.7(64.4-139.0)	135.4(101.1-169.7)	0.21
Post-respiratory therapy			
Respiratory rate, bpm	26.4(23.0-29.8)	25.2(22.3-28.1)	0.61
pH	7.49(7.45-7.53)	7.42(7.38-7.46)	0.02
PaCO ₂ , mmHg	36.9(31.2-42.6)	33.0(27.2-38.8)	0.36
PaO ₂ /F _i O ₂ , mmHg	153.5(113.0-194.0)*	239.9(185.4-294.4)*	0.02

Data are expressed as mean (95% confidence interval).

HFNC, high flow nasal cannula ; NPPV, noninvasive positive pressure ventilation ; bpm, breath per minute.

*P<0.05 vs. pre-respiratory therapy.

肺炎のリスクを軽減する^{1,9)}ことが免疫不全患者においてNPPVが推奨される主な理由であるが、今回両群の新規肺炎の発生に差はなかった。これはほぼ全ての患者で予防的または治療的に抗菌薬の投与が行われていた(HFNC群10例, NPPV群9例)のために差が生じなかった可能性があり、両者の気道感染予防効果についてはさらなる調査が必要と思われる。

本研究の限界として、後方視的検討であるため患者背景や治療に統一性がなく、初療対応医師による呼吸療法の選択にもバイアスが存在した可能性が挙げられる。また、症例数が少ないために多変量解析による交絡因子の解明ができていない。さらに本研究は観察期間が長期に及んでおり、経時的な治療成績の改善、各呼吸療法の管理技術の向上などが結果に影響している可能性も考えられる。

結 語

急性呼吸不全を合併した免疫不全患者において、初回の呼吸療法としてHFNCが行われた患者のICU死亡率や治療失敗率はNPPVと比較して差を認めなかった。この患者群に対してHFNCがNPPVの代用となる可能性が示唆されたが、患者背景を統一した前向き比較試験による検証が必要である。

文 献

- 1) Nishimura, M.: High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults: physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care.*, **61**: 529-541, 2016
- 2) Frat, J. P., Thille, A. W., Mercat, A., Girault, C., *et al.*: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.*, **372**: 2185-2196, 2015
- 3) Akashiba, T., Ishikawa, Y., Ishihara, H., Imanaka, H., *et al.*: The Japanese Respiratory Society Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) Guidelines (second revised edition). *Respir Investig.*, **55**: 83-92, 2017
- 4) Frat, J. P., Ragot, S., Girault, C., Perbet, S., *et al.*: Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post-hoc analysis of a randomized trial. *Lancet Respir Med.*, **4**: 646-652, 2016
- 5) Räsänen, J., Heikkilä, J., Downs, J., Nikki, P., *et al.*: Continuous positive airway pressure by face mask in acute cardiogenic pulmonary edema. *Am J Cardiol.*, **55**: 296-300, 1985
- 6) Coudroy, R., Jamet, A., Petua, P., Robert, R., *et al.*: High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure an observational

- cohort study. *Ann Intensive Care.*, **6** : 45, 2016
- 7) Brochard, L., Slutsky, A., Pesenti, A. : Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.*, **195** : 438-442, 2017
- 8) Carteaux, G., Millan-Guilarte, T., De Prost N., Razazi, K., *et al.* : Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure : role of tidal volume. *Crit Care Med.*, **44** : 282-290, 2016
- 9) Gunduz, M., Unlugenc, H., Ozalevli, M., Inanoglu, K., *et al.* : A comparative study of continuous positive airway pressure (CPAP) and intermittent positive pressure ventilation (IPPV) in patients with flail chest. *Emerg Med J.*, **22** : 325-329, 2005

Comparison of noninvasive positive pressure ventilation and high-flow nasal cannula for immunocompromised patients with acute respiratory failure

Takuya Takashima¹⁾, Taiga Itagaki¹⁾, Yoshitoyo Ueno¹⁾, Nobuto Nakanishi¹⁾, Natsuki Tane¹⁾, Yumiko Tsunano¹⁾, and Jun Oto²⁾

¹⁾*Department of Emergency and Critical Care Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Emergency and Disaster Medicine, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Background: Non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) is highly recommended for immunocompromised patients with acute respiratory failure. In this population it remains uncertain, however, whether high flow nasal canula (HFNC) is as beneficial as NPPV. Methods: We retrospectively studied immunocompromised patients with acute respiratory failure admitted to our ICU from 2011 to 2018. The background and clinical outcomes of patients initially treated with HFNC and NPPV were compared. Results: Upon admission, 12 patients were treated with HFNC and 10 with NPPV. While the length of ICU stay was significantly shorter in HFNC group (HFNC 4.6 days vs. NPPV 13.8 days, $p=0.02$), no intergroup difference was seen in ICU mortality (16.7% vs. 30.0%, $p=0.46$) or intubation rate (33.3% vs. 50.0%, $p=0.43$). Conclusions: For immunocompromised patients with acute respiratory failure, HFNC may be an alternative to NPPV. Further prospective investigation is warranted.

Key words: Acute respiratory failure, Immunocompromised patients, Noninvasive positive pressure ventilation, High flow nasal cannula