

Journal Club
免疫不全患者の
急性呼吸不全に対するNIV

2015/12/15

東京ベイ・浦安市川医療センター

聖マリアンナ医科大学

岡本賢太郎

本日の論文

Research

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure A Randomized Clinical Trial

Virginie Lemiale, MD; Djamel Mokart, MD; Matthieu Resche-Rigon, MD, PhD; Frédéric Pène, MD, PhD; Julien Mayaux, MD; Etienne Faucher, MD; Martine Nyunga, MD; Christophe Girault, MD, PhD; Pierre Perez, MD; Christophe Guitton, MD, PhD; Kenneth Ekpe, MD; Achille Kouatchet, MD; Igor Théodose, MS; Dominique Benoit, MD, PhD; Emmanuel Canet, MD; François Barbier, MD, PhD; Antoine Rabbat, MD; Fabrice Bruneel, MD; François Vincent, MD; Kada Klouche, MD, PhD; Kontar Loay, MD; Eric Mariotte, MD; Lila Bouadma, MD, PhD; Anne-Sophie Moreau, MD; Amélie Seguin, MD; Anne-Pascale Meert, MD, PhD; Jean Reignier, MD, PhD; Laurent Papazian, MD, PhD; Ilham Mehzari, MD; Yves Cohen, MD, PhD; Maleka Schenck, MD; Rebecca Hamidfar, MD; Michael Darmon, MD, PhD; Alexandre Demoule, MD, PhD; Sylvie Chevret, MD, PhD; Elie Azoulay, MD, PhD; for the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie (GRRR-OH)

背景

- 近年免疫不全の患者の数は増加傾向と報告されており、これらの患者は致死的な合併症、特にICU入室が必要となる急性呼吸不全のハイリスクとされている。

Transplant. 2014;4(4):243-266.

Lancet. 2012;380(9856):1840-1850.

Intensive Care Med. 2014;40(9):1275-1284.

- 最近改善が見られてはいるものの、この状況に陥った場合の死亡率は40-90%と依然として高いままである。

Intensive Care Med. 2014;40(8):1106-1114.

Intensive Care Med. 2014;40(10):1570-1572.

背景

- 免疫不全患者で、早期の低酸素性急性呼吸不全(1型呼吸不全)のICU患者52人で行った単施設RCTにて、非侵襲的人工呼吸管理(NIV)は、ベンチュリーマスクによる酸素投与と比較して、顕著な気管挿管率低下と院内生存率改善の結果を示している。

N Engl J Med. 2001;344(7):481-487.

- その後ガイドラインにおいては、NIVは免疫不全患者の急性呼吸不全に対しての第1選択の治療となっている。

CMAJ. 2011;183(3):E195-E214.

単施設RCT

NONINVASIVE VENTILATION IN IMMUNOSUPPRESSED PATIENTS WITH PULMONARY INFILTRATES, FEVER, AND ACUTE RESPIRATORY FAILURE

GILLES HILBERT, M.D., DIDIER GRUSON, M.D., FRÉDÉRIC VARGAS, M.D., RUDDY VALENTINO, M.D.,
GEORGES GBIKPI-BENISSAN, M.D., MICHEL DUPON, M.D., JOSY REIFFERS, M.D., AND JEAN P. CARDINAUD, M.D.

ABSTRACT

Background Avoiding intubation is a major goal in the management of respiratory failure, particularly in immunosuppressed patients. Nevertheless, there are only limited data on the efficacy of noninvasive ventilation in these high-risk patients.

Methods We conducted a prospective, randomized trial of intermittent noninvasive ventilation, as compared with standard treatment with supplemental oxygen and no ventilatory support, in 52 immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and an early stage of hypoxemic acute respiratory

use of noninvasive ventilation at an early stage of hypoxemic acute respiratory failure would reduce the need for endotracheal intubation and the incidence of complications. In a prospective, randomized, controlled study, we compared the efficacy of noninvasive ventilation delivered intermittently through a face mask with that of standard medical treatment with supplemental oxygen and no ventilatory support in patients with immunosuppression from various causes in whom hypoxemic acute respiratory failure had been precipitated by pulmonary infiltrates and fever.

- デザイン: RCT(隠蔽化あり、盲検化なし)
- 場所: フランスボルドーの大学病院ICU
- PICO

Patients: 発熱、肺浸潤影などの組み入れ基準を満たした1型呼吸不全の免疫不全患者

Interventions: ランダム化後にpressure support(PS)モードのNIVを最低45分間装着し、3時間おきに自発呼吸と切り替える。

Comparisons: ベンチュリーマスクによる酸素投与のみ

Outcomes: 観察期間中の気管挿管率

- 結果

94人の患者が組み入れられ、26人が除外されて、52人がランダム化されて2群に分けられた(NIV群26人・酸素群26人)。

→挿管率(P=0.03)、ICU死亡率(P=0.03)、院内死亡率(P=0.02)、いずれもNIV群が酸素群と比較して有意に低かった。

Outcomes	NIV	Usual care	RRR (95% CI)	NNT(CI)
Need for intubation	46%	77%	40% (4 to 62)	4 (2 to 24)
Intensive care unit mortality	38%	69%	44% (1 to 68)	4 (2 to 29)
Hospital mortality	50%	81%	38% (5 to 60)	4 (2 to 21)

- 本研究のprimary outcomeは挿管率ではあるものの、NIVが免疫不全者の急性呼吸不全の挿管率を下げ、さらに死亡率を下げることを示唆したlandmark studyとなった。
- 本研究ではNIV=Noninvasive Intermittent Ventilationであり、通常のNIV(Noninvasive Ventilation)とは異なる使用方法。
- Nasal high flow(NHF)がない時代の研究であり、酸素単独群の死亡率は極めて高い。
- RCTではあるものの、単施設でサンプルサイズも小さい。

目的

- 先行研究が行われた1998-1999年から、重症免疫不全患者の予後はかなり改善しており、加えてNIVの失敗に伴う気管挿管の遅延は死亡率を上昇させる可能性が示唆されている。

Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(8):1038-1046.

Haematologica. 2011;96(2):231-237.

Crit Care Med. 2011;39(10):2232-2239.

- 上記より、1型呼吸不全でICUに入室した免疫不全患者に対して、早期NIVは酸素投与のみと比較して、28日全死亡率を減少させるという仮説を検証するために多施設RCTがデザインされた。

PICO

P	1型呼吸不全の免疫不全
I	早期NIVを行う
C	酸素投与のみを行う
O	28日全死亡率

研究デザイン

- 期間: 2013年8月～2015年2月
- 場所: フランスとベルギーの28のICU
- ランダム化: 組み入れ患者をNIV群・酸素群に1:1に permutation blockを用いて割り付けする
- 隠蔽化: あり
- 盲検化: なし
- 研究プロトコルと分析方法は先行して提示済み。

Trials. 2014;15:372.

組み入れ基準

- 18歳以上
- 急性低酸素性呼吸不全(室内気で $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ 、30回/分以上の頻呼吸、安静時の努力様呼吸・呼吸促迫・呼吸困難)
- 発症72時間以内の呼吸器症状
- 免疫不全の定義: 血液腫瘍、固形癌(活動性あり、5年以内の寛解)、臓器移植後、長期間(30日以上)・高容量(1mg/kg/日 以上)のステロイド投与、高容量・30日間以上の免疫抑制剤投与

除外基準

- NIVの禁忌：気胸、嘔吐、気道保護不可、多量の気道分泌物
- 高二酸化炭素血症($\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$)
- 即座の侵襲的人工呼吸管理が必要
- 急性心原性肺水腫
- 0.3μ 以上のエピネフリン・ノルエピネフリンが必要
- 進行性の心筋梗塞・ACS
- 意識障害($\text{GCS} < 13$)
- 挿管なしのコードステータス
- 長期間の酸素療法

除外基準

- 術後急性呼吸不全
- 患者・家族の研究参加への拒否
- 妊娠中・授乳中
- 国家法令健康保険の対応がない場合

治療介入

- NIV・酸素投与の判断以外は、全てそれぞれの病院の標準治療に則って、担当医がマネージメントする。
- 急性呼吸不全の原因精査の検査は、先行研究を参考にして選択する。
- 両群とも酸素投与方法およびNHFの使用に関しては担当医が決めることができる。
- NIVに関しては酸素投与群は気管挿管前の酸素化、気管支鏡・気管支肺胞洗浄時の安全確保以外には使用できない。

治療介入

- NIV群はランダム割り付けされた直後に装着を開始する。
- NIVモード、CPAP+PSにしているICUの人工呼吸器につながったフェイスマスクを使用する。
- PSは一回換気量(TV)7-10ml/kg/kg(IBW)を目標に設定し、PEEPは2-10cmH₂Oに設定する。
- またSpO₂92%以上を目標に、FiO₂・PEEPを設定する。
- NIV期間の推奨は4時間毎、60分間使用、最低2日間とした。

治療介入

- 両群ともに気管挿管の判断は、治療への反応性、臨床的状态(SpO_2 、呼吸数、呼吸促迫の状況、気道分泌物量を含め)、患者のNIVへの忍容性を根拠に判断する。
- 気管挿管後の呼吸器設定は最善の標準的なものとした。
- (抜管後に)NIVは呼吸促迫の所見が消失した後に再開し、NIV2セッション(60分×2)の間に急性呼吸不全の徴候が消えた時に終了とした。

アウトカム

- Primary outcome
(ランダム化から)28日以内の全死亡率
- Secondary outcome
(気管挿管で定義される)酸素化不全、ICU入室3日目の Sequential Organ Failure Assessment score(SOFA score)、ICUでの感染症、人工呼吸管理期間、ICU滞在期間、
上記に加えて、院内滞在期間も追加で分析した。

統計解析

- 酸素単独群の28日死亡率35%がNIV群で20%に減少することを、両側 χ^2 検定・ α エラー0.05・power90%で検出するために各群187人(合計374人)のサンプルサイズが必要と計算した。
- 50%のサンプルサイズが組み入れた時点で、予定していた中
間解析(symmetric O'Brien-Fleming design)を行い、有意差がないことを確認し($P=0.92$)、本研究を継続した。
- その他ICUでの感染症は χ^2 検定、生存時間・入院期間・ICU滞在期間・人工呼吸期間はKaplan-Meier及びlog-rank検定、3日目SOFA scoreはWilcoxon検定、挿管率はGray検定を使用した。

統計解析

- 本研究における治療、患者の基礎疾患(悪性腫瘍VSその他)、急性呼吸不全の重症度(必要酸素量 $\leq 9\text{L}/\text{min}$ VS $> 9\text{L}/\text{min}$)の交互作用に関してGail-Simon検定を行い、Primary outcomeに關しての前述の2つの変数で定義したサブグループをlogistic regression分析で比較した。
- 全てのP値は両側検定で $P < 0.05$ を統計学的に有意とした。
- 全ての分析はR(version 3.1.0)を使用した。

結果

Figure 1. Flow of Participants Through Study

- 374人ランダム割り付け
(酸素群183人・NIV群191人)
- Lost to follow-upなし
- Intent-to-treat解析している

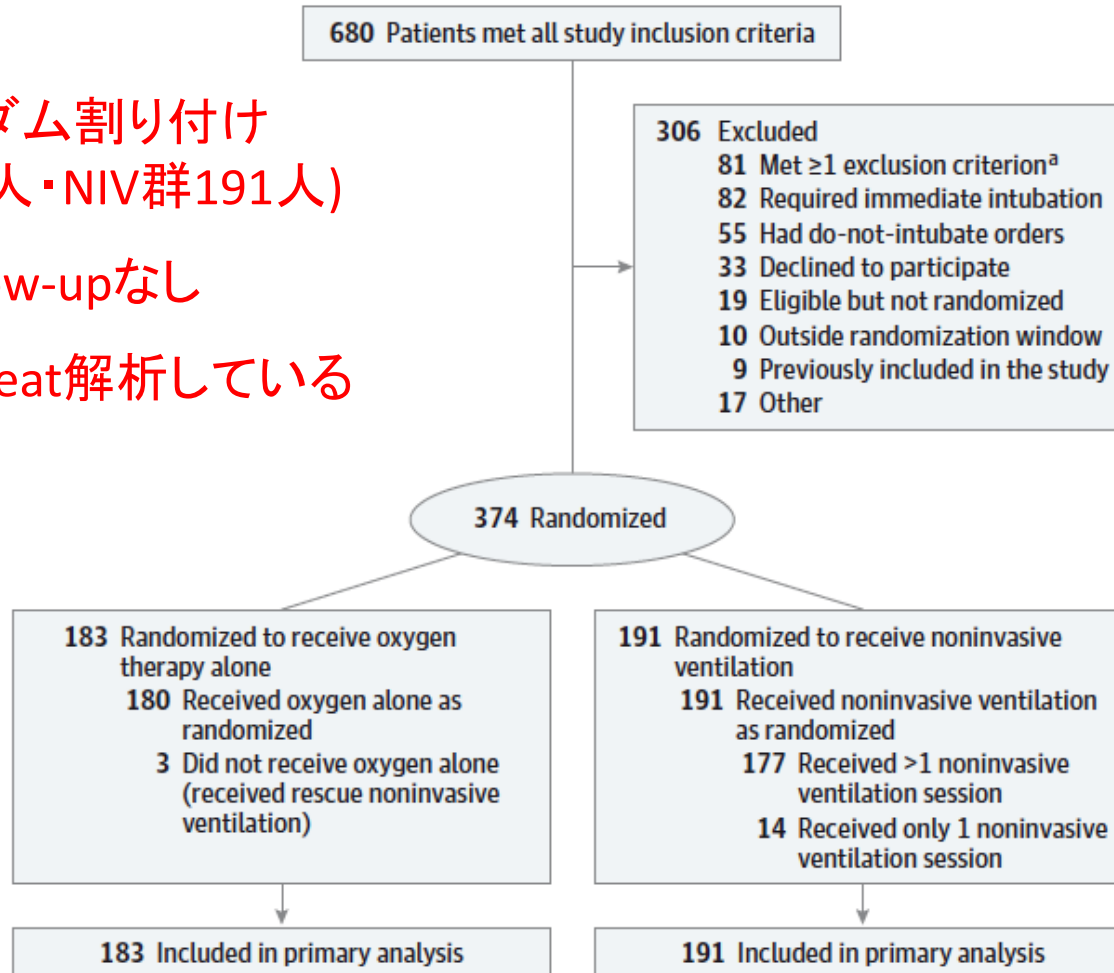


Table 1. Patient Characteristics at Randomization

Characteristic	No. (%)	
	Oxygen Alone (n = 183)	Noninvasive Ventilation (n = 191)
Age, median (IQR), y	64 (53-72)	61 (52-70)
Men	105 (57.4) <	117 (61.3)
Underlying conditions	155 (84.7)	162 (84.8)
Cancer		
Hematologic malignancies	113 (61.7) <	125 (65.4)
Solid tumors	42 (23.0) >	37 (19.4)
Immunosuppressive drugs	28 (15.3)	29 (15.2)
For non-transplant-related reasons	17 (9.3)	16 (8.4)
After solid organ transplantation	11 (6.0)	13 (6.8)
Chemotherapy at admission	84/155 (54.2)	86/162 (53.1)
Chronic hematologic malignancy	35/155 (22.6)	39/162 (24.1)
Allogeneic stem cell transplantation	29/155 (18.7)	26/162 (16.1)
Remission of the malignancy	19/155 (12.3)	18/162 (11.1)
Comorbidities ^a		
Chronic respiratory insufficiency ^b	12 (6.6) <	18 (9.4)
Chronic kidney insufficiency	20 (10.9)	19 (9.9)
Chronic heart insufficiency	10 (5.5) <	16 (8.4)

免疫不全の原因は、

- 血液腫瘍(n=238, 63.6%)
急性白血病、侵襲性リンパ腫が最多
- 固形癌(n=79, 21.1%)
肺癌が最多
- 薬剤性(n=33, 8.8%)
- 臓器移植(n=24, 6.4%)
腎臓移植が最多。

Characteristic	No. (%)	
	Oxygen Alone (n = 183)	Noninvasive Ventilation (n = 191)
Oxygen flow at ICU admission, median (IQR), L/min	9 (6-15)	8 (6-15)
Time since respiratory symptom onset, median (IQR), d	1 (0-2)	1 (0-2)
Treatment before ICU admission		
<u>Noninvasive ventilation</u>	16 (8.7)	> 10 (5.2)
<u>Diuretics</u>	47 (25.8)	> 31 (16.2)
<u>Aerosolized agents</u>	26 (14.3)	> 19 (9.9)
<u>Anti-infectious agents</u>	138 (75.4)	> 123 (64.4)
Respiratory parameters at randomization during oxygen therapy, median (IQR)		
Respiratory rate, /min	25 (21-30)	27 (21-31)
Oxygen saturation (SpO ₂), %	96 (4-98)	96 (94-98)
Oxygen flow, L/min	9 (6-15)	9 (5-15)
<u>PaO₂:FIO₂ ratio, mm Hg^c</u>	130 (86-205)	< 156 (95-248)
SOFA score at randomization, median (IQR) ^d	5 (3-7)	5 (3-7)

Table 2. Diagnostic Strategies and Identified Causes of Acute Respiratory Failure

	No. (%)	
	Oxygen Alone (n = 183)	Noninvasive Ventilation (n = 191)
Noninvasive diagnostic tests	163 (89.1)	163 (85.3)
<u>Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage</u>	78 (42.6)	> 64 (33.9)
Causes^a		
Bacterial pneumonia ^b	83 (45.6)	87 (45.5)
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	21 (11.5)	22 (11.5)
Viral pneumonia	15 (8.2)	19 (9.9)
<u>Lung involvement by the underlying disease</u>	15 (8.2)	< 21 (11)
Drug-related pulmonary toxicity	9 (4.9)	10 (5.2)
Invasive pulmonary aspergillosis	4 (2.2)	6 (3.1)
<u>Cardiogenic pulmonary edema</u>	2 (1.1)	< 7 (3.6)
ARDS (extrapulmonary causes)	12 (6.6)	11 (5.6)
Diffuse intra-alveolar hemorrhage	2 (1.1)	0 (0)
<u>Other identified causes^c</u>	9 (4.9)	> 2 (2.1)
<u>No identified cause</u>	11 (6)	> 6 (4.2)

- 急性呼吸不全の原因は2/3が感染症。
- 原因不明は17症例。

介入

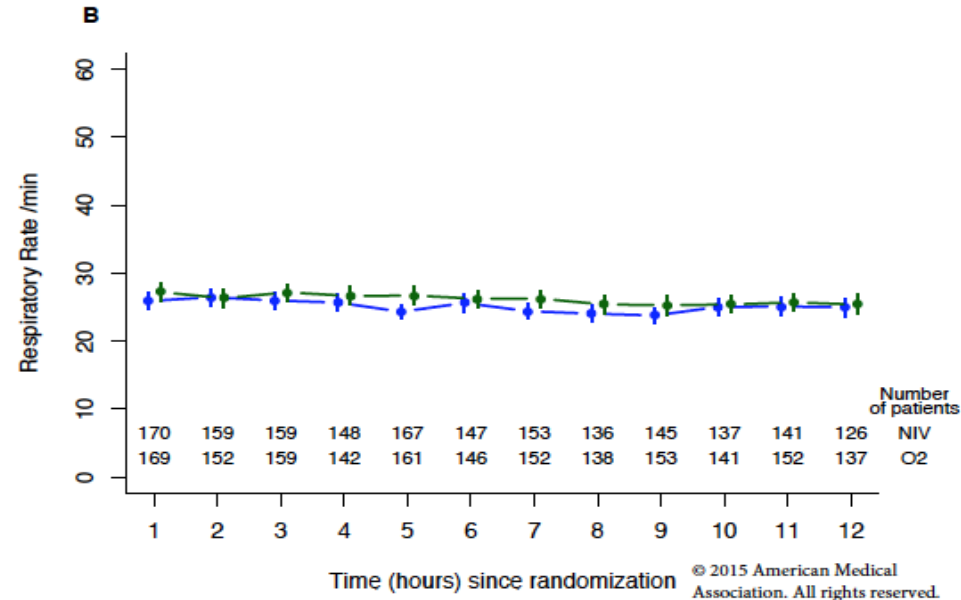
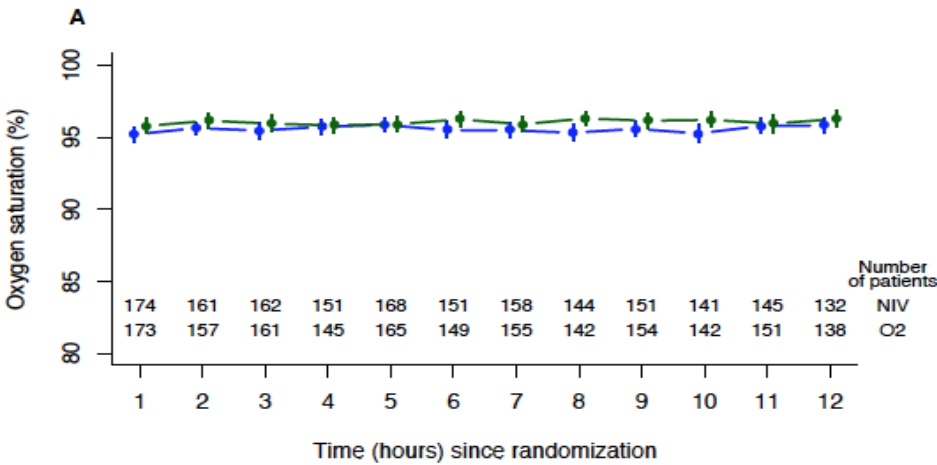
- NIV群の患者は全て、ランダム割り付け後すぐにNIVを開始している。
- NIV装着時間(median)は、1日目(24h以内)で8h(IQR:4-11)、2日目で6h(IQR:4-8)、3日目で5h(IQR:3-7)。
- NIV群では14人の患者(7.3%)は1session(60min)だけでNIVを終了している。そのうち5人はすぐに気管挿管が必要となったため。他の9人はNIVに忍容性がなかったが、全員気管挿管されずに生存した。

介入

- 酸素群では3人の患者(1.5%)が緊急でNIVを使用されている。そのうち2人は気管挿管されている。
- NHFは全体では37.7%の患者に使用されており、酸素群(44.3%)の方がNIV群(31.4%)よりも有意に多い($p=0.01$)。
- ICU滞在中に全体では昇圧剤が148人(39.7%)、renal replacement therapyが58人(15.5%)に使用されており、2群間で差を認めなかった。

結果

Figure S1: Oxygen saturation (panel A) and respiratory rate (panel B) over the 12 hours following randomization. Each point is the mean (and 95% CIs). The data in the oxygen group are in blue and those in the NIV group in green.

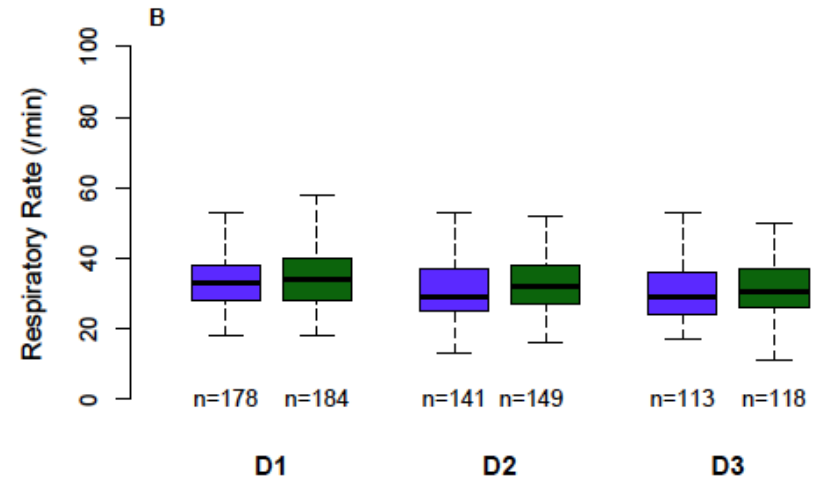
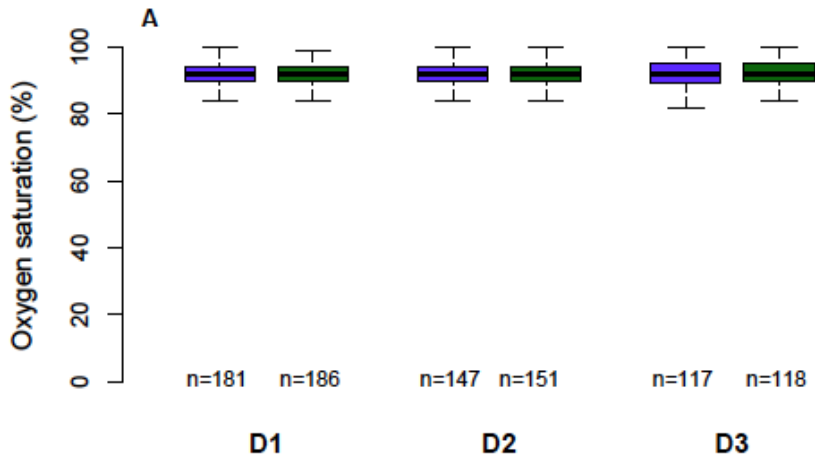


- ランダム割り付け後12時間において、酸素飽和度と呼吸数では2群間に差はなし

結果

eFigure 2. Lowest Oxygen Saturation (SpO₂) (Panel A) and Highest Respiratory Rates (Panel B) Over the Three Days Following Randomization

Such plots allow for a comparison of the distribution of each variable (y axes) among groups defined by respiratory parameter values (x axes). Upper and lower borders of the boxes indicate 25th and 75th percentiles; heavy horizontal lines indicate median values. Error bars indicate the most extreme data point, which is no more than 1.5 times the length of the box. The data in the oxygen group are in blue and those in the NIV group in green.



© 2015 American Medical Association. All rights reserved.

- ランダム割り付け後3日間において、酸素飽和度最低値と呼吸数最高値では2群間に差はなし

結果

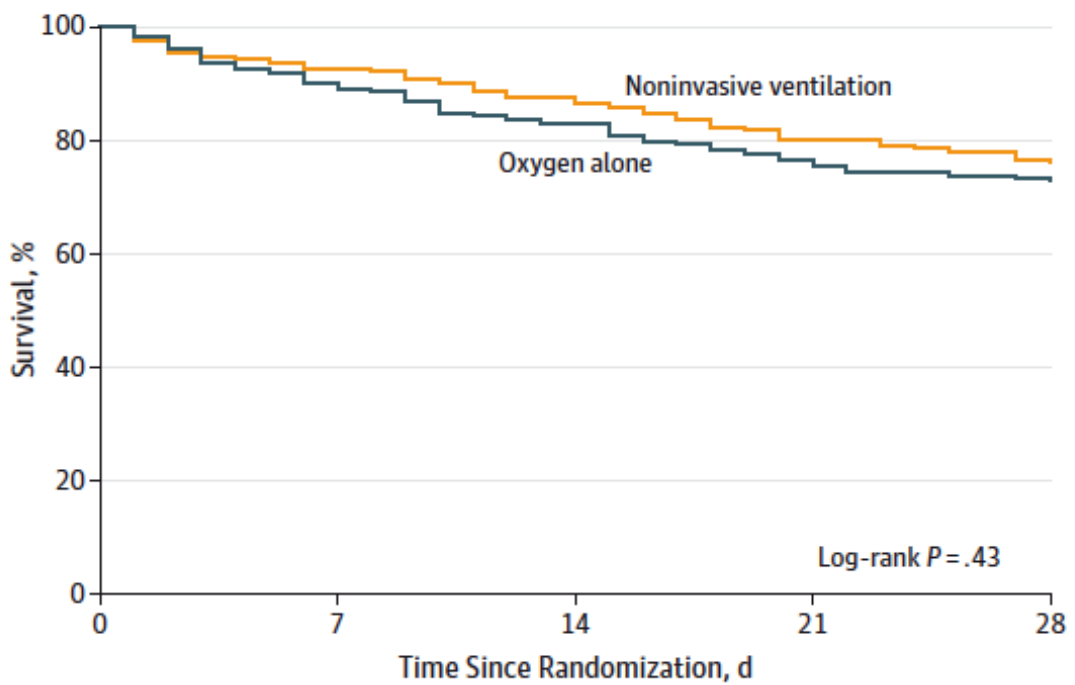
- PaO₂/FIO₂ ratio(median)は、全体で1日目156(IQR:100-237)、2日目169(IQR:108-236)、3日目158(IQR:108-226)で、2群間に差を認めなかった。
- NIV群では、TV(median)は1日目は8.8ml/kg(IQR:7.3-11.4)、2日目は9.1ml/kg(IQR:7.2-10.7)、3日目は9.5ml/kg(IQR:7.2-11.8)で、NIV成功・不成功、生存者・非生存者の2群間に差を認めなかった。

Table 3. Primary and Secondary End Points

	Oxygen Alone (n = 183)	Noninvasive Ventilation (n = 191)	Absolute Difference (95% CI)	P Value
Primary End Point				
All cause 28-d mortality, No. (%)	50 (27.3)	46 (24.1)	-3.2 (-12.1 to 5.6)	.47
Secondary End Points				
Need for invasive mechanical ventilation, No. (%)	82 (44.8)	73 (38.2)	-6.6 (-16.6 to 3.4)	.20
SOFA on day 3, median (IQR)	4 (2-6)	4 (2-5)	-0.5 (-1.2 to 0.3)	.17
ICU-acquired infection, No. (%)	46 (25.1)	48 (25.1)	0 (-8.8 to 8.8)	.99
Length of ICU stay, median (IQR), d	7 (3-16)	6 (3-16)	-0.3 (-3.2 to 2.6)	.55
Duration of mechanical ventilation, median (IQR), d	14 (6-33)	17 (6-38)	0.3 (-5.7 to 6.3)	.70
Length of hospital stay, median (IQR), d	22 (14-42)	24 (12-43)	0.3 (-5 to 5.5)	.99
Mortality at 6 mo, No. (%) ^a	82/181 (45.3)	72/182 (39.6)	-5.7 (-16.4 to 3.9)	.23
Good performance status in 6-mo survivors, No. (%) ^b	70/75 (93.3)	85/91 (93.4)	-0.1 (-7.7 to 7.5)	.98

- Primary outcome: ランダム化割り付け28日後の全死亡率では有意差なし
- Secondary outcome: 上記の項目全てで有意差なし

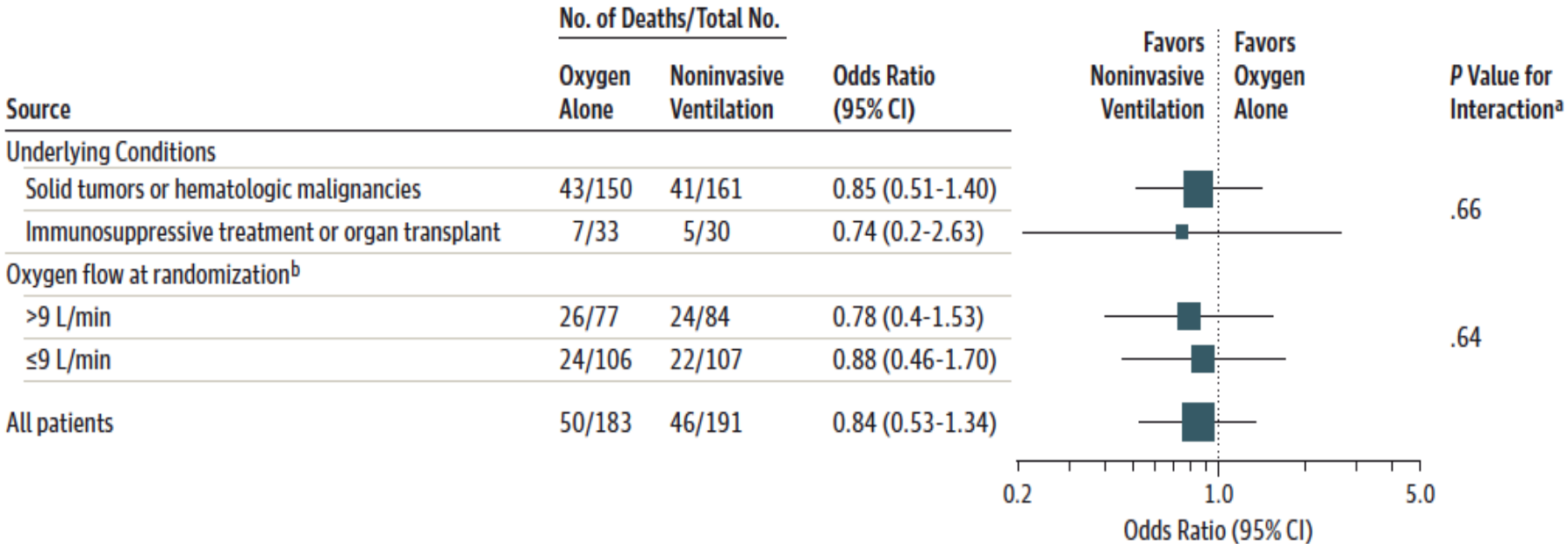
Figure 2. Probability of Survival at Day 28



No. at risk		0	7	14	21	28
Noninvasive ventilation	191	177	167	153	146	
Oxygen alone	183	165	152	140	134	

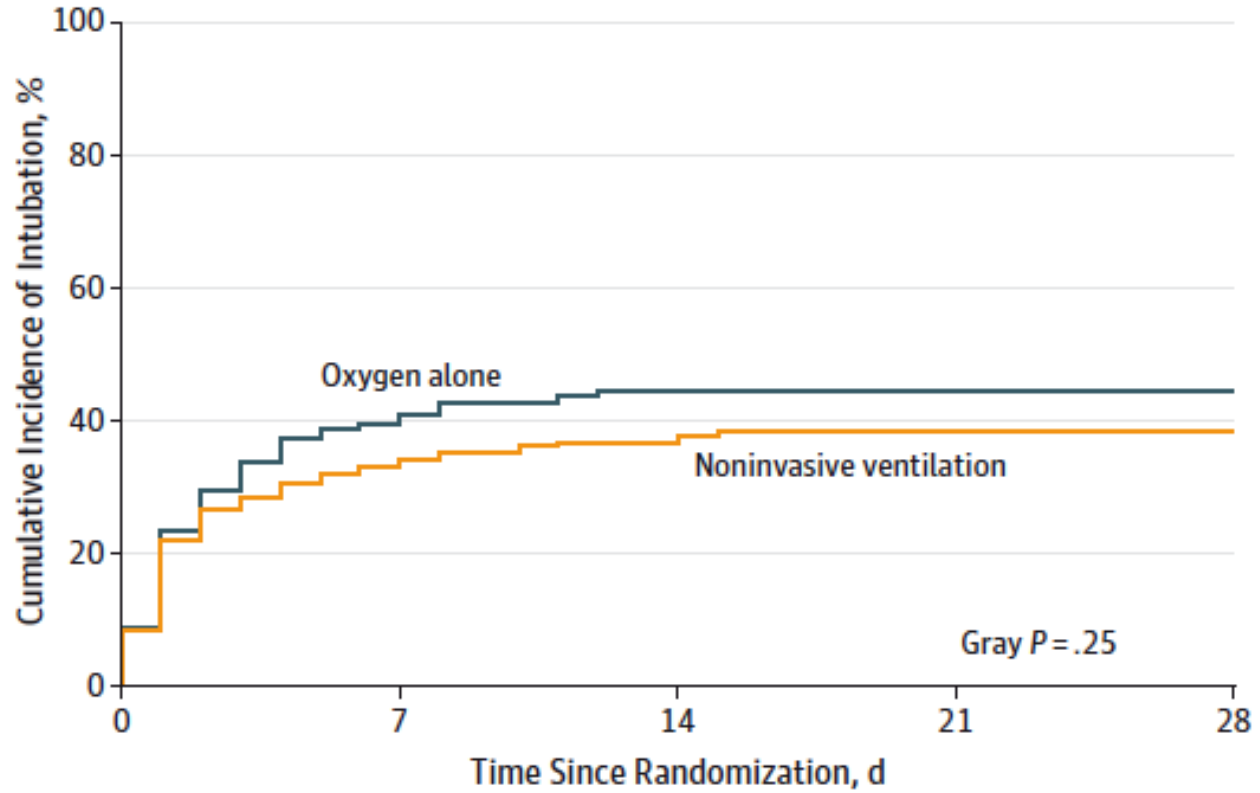
- 28日間の生存期間に有意差はなし

Figure 3. Odds Ratio for 28-Day Mortality in the Early Noninvasive Ventilation Group, Compared With the Oxygen Group, Overall and in Predefined Subgroups



- 基礎疾患、酸素必要量で分けたサブグループ解析でも有意差なし

Figure 4. Cumulative Incidence of Intubation Throughout the 28 Days



No. at risk						
Noninvasive ventilation	191	125	118	112	111	
Oxygen alone	183	107	95	92	91	

- 28日間の気管挿管率に関しても有意差なし

Post hoc analysis

- ICU死亡率はNIV群20.9%、酸素群24.6%で、対応する院内死亡率はNIV群30.9%、酸素群34.4%であった。
- 院内滞在期間(median)はNIV24日間(IQR:12-43)、酸素群22日間(IQR:14-42)で2群間に有意差はなし(P=0.99)。
- 28日死亡率は癌患者27.0%、臓器移植・他の原因での免疫不全者19.0%で有意差はなし(P=0.19)。
- ランダム化時の酸素投与 $\leq 9\text{L}/\text{min}$ VS $> 9\text{L}/\text{min}$ では、28日死亡率は26.1% VS 31.1%で有意差はなかった(P=0.03)。

Post hoc analysis

- ランダム化後28日以内に死亡した患者では、19人がICU退室後で、病棟での治療制限の方針に伴うものであった(NIV群8人、酸素群11人)。
- 気管挿管患者では、28日死亡率は全体49.7%(77/155)、NIV群52.1%、酸素群47.6%で2群間に有意差はなく($P=0.58$)、ランダム化から気管挿管までの時間でも同様だった。
- NHFを使用した141人の患者においては、死亡率(どの期間か記載なし)はNIV群25.4%(15/60)、酸素群32.1%(26/81)で有意差はなし($P=0.36$)。

考察

- 本研究においては、primary outcomeを含めたあらゆる側面でNIV群と酸素群に統計学的有意差を認めていない。
- その原因として先行研究と比較し、免疫不全患者の挿管率及び死亡率が(特に酸素投与群で)大幅に改善していたため、結果として2群間に有意差を出すのにパワー不足であったと推測されている。
- 上記のoutcomeの急激な改善は、本研究の2/3の患者にNHFを使用したことなど、近年の重症患者治療の進歩によるものと推測されている。

結果

- ICUにおける免疫不全患者の1型呼吸不全に対してのNIVによる治療は、酸素投与のみによる治療と比較して予後を改善しなかった。
- しかし2群とも実際にはNHFを併用しており、近年のICUにおける標準治療の進歩と併せて、統計学的な有意差が示せなかった可能性が残る。

私見

- 前述の通り、本研究ではNHFがNIV群31.4%・酸素群44.3%に使用されており、**NIV＋NHF VS 酸素＋NHFの構図**。
- 先行のNHF VS NIV・酸素の研究では、primary outcomeの28日挿管率には有意差なしだが、ICU・90日死亡率ではNHF群で有意な減少あり。

N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-96. ([2015.7.14JCスライド参照](#))

→ **本研究でNIV VS 酸素の評価はできない**

私見

- NIVがより有効とされる2型呼吸不全・急性心不全を除外し、かつNIVの装着時間も短いため、近年の死亡率低下もあるが、2群間で死亡率に差が出にくいことは容易に予想できる。
- そして先行研究の時点から、このintermittentのプロトコルは、私達が普段用いるNPPVのエビデンスとは言い難い。

まとめ

- 前述の通り、本研究結果の解釈は難しいが、免疫不全患者にはNIVという先行研究からのコンセンサスを否定するという意味はあったと考える。
- 近年免疫不全患者の急性呼吸不全の予後が改善されつつある中、NIVを通常の適応以外で積極的に使用する意義は乏しい。