

抜管後の再挿管予防における High-Flow Nasal Cannula

2016. 5. 17

東京ベイ・浦安市川医療センター

三反田 拓志

本日の論文

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients A Randomized Clinical Trial

Gonzalo Hernández, MD, PhD; Concepción Vaquero, MD; Paloma González, MD; Carles Subira, MD; Fernando Frutos-Vivar, MD; Gemma Rialp, MD; Cesar Laborda, MD; Laura Colinas, MD; Rafael Cuenca, MD; Rafael Fernández, MD, PhD

JAMA. 2016;315(13):1354–1361.

High flow Oxygen Nasal Cannula

特徴

- ・ 高流量の高酸素濃度
- ・ 加温・加湿
⇒ 粘液絨毛クリアランスUP
- ・ 解剖学的死腔を洗い流す
- ・ 軽度のPEEPをかけられる
- ・ QOLを維持
⇒ 会話や食事が可能



HFNCの位置づけ

急性呼吸不全

高二酸化炭素血症のない急性呼吸不全患者において、HFNCはNPPV・フェイスマスクと挿管率に違いはないが、90日死亡率は低い

N Engl J Med. 2015 Jun 4;372(23):2185-9

apnoeic oxygenation

HFFM(High-Flow Face Mask)と比較して低酸素化(lowest desaturation)を予防しない

Intensive Care Med. 2015 Sep;41(9):1538-

Difficult airway患者の手術麻酔時の挿管では低酸素化が起こるまでの時間は平均14分

Anaesthesia. 2015 Mar;70(3):323-

術後

心臓血管外科術後患者の呼吸不全発生率はBiPAPと比較して非劣性

JAMA. 2015 Jun 16;313(23):2331-9

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 4, 2015

VOL. 372 NO. 23

High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure

Jean-Pierre Frat, M.D., Arnaud W. Thille, M.D., Ph.D., Alain Mercat, M.D., Ph.D., Christophe Girault, M.D., Ph.D.,
Stéphanie Ragot, Pharm.D., Ph.D., Sébastien Perbet, M.D., Gwénael Prat, M.D., Thierry Boulain, M.D.,
Elise Morawiec, M.D., Alice Cottureau, M.D., Jérôme Devaquet, M.D., Saad Nseir, M.D., Ph.D., Keyvan Razazi, M.D.,
Jean-Paul Mira, M.D., Ph.D., Laurent Argaud, M.D., Ph.D., Jean-Charles Chakarian, M.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D.,
Xavier Wittebole, M.D., Stéphanie Chevalier, M.D., Alexandre Herbland, M.D., Muriel Fartoukh, M.D., Ph.D.,
Jean-Michel Constantin, M.D., Ph.D., Jean-Marie Tonnelier, M.D., Marc Pierrot, M.D., Armelle Mathonnet, M.D.,
Gaëtan Béduneau, M.D., Céline Delétage-Métreau, Ph.D., Jean-Christophe M. Richard, M.D., Ph.D.,
Laurent Brochard, M.D., and René Robert, M.D., Ph.D., for the FLORALI Study Group and the REVA Network*

急性呼吸不全に対するHFNC

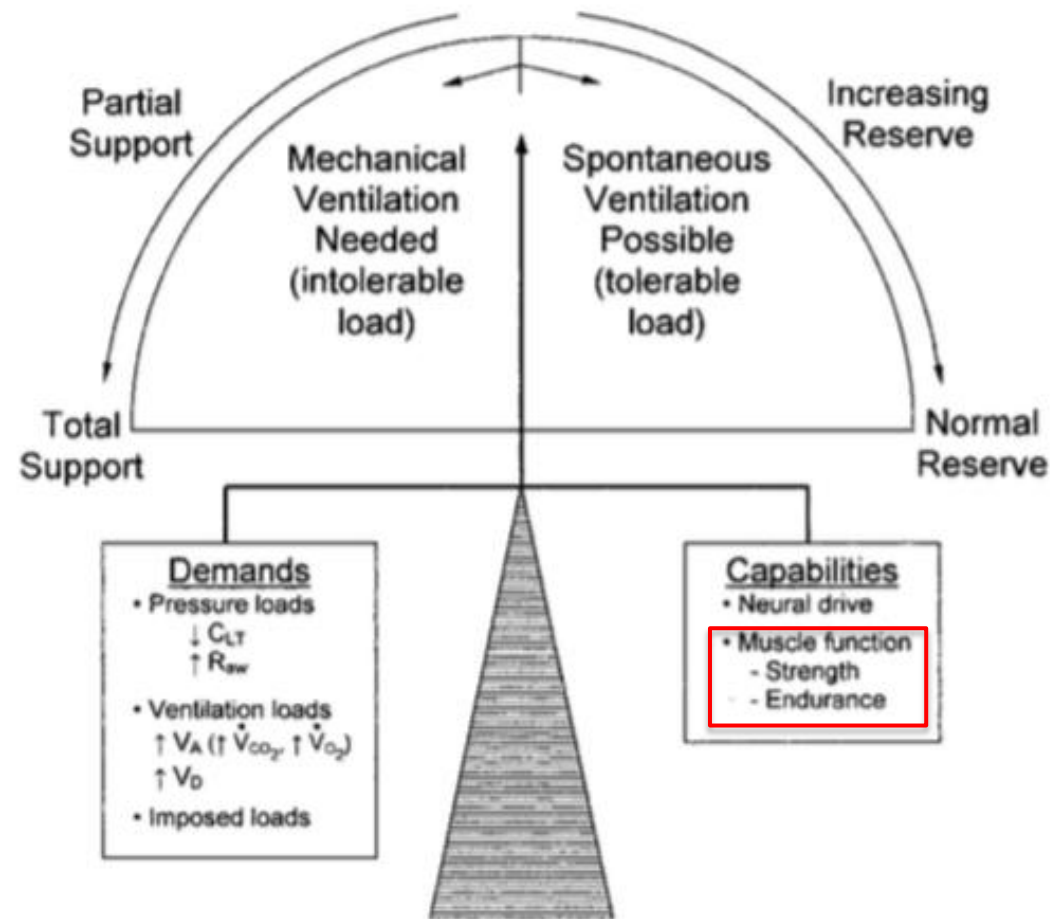
Outcome	Study Group			P Value†	Odds Ratio or Hazard Ratio (95% CI)	
	High-Flow Oxygen (N=106)	Standard Oxygen (N=94)	Noninvasive Ventilation (N=110)		Standard Oxygen vs. High-Flow Oxygen	Noninvasive Ventilation vs. High-Flow Oxygen
Intubation at day 28						
Overall population	28日後挿管			0.18	1.45 (0.83–2.55)	1.65 (0.96–2.84)
No. of patients	40	44	55			
% of patients (95% CI)	38 (29–47)	47 (37–57)	50 (41–59)			
Death						
In ICU						
Unadjusted analysis	ICU内死亡			0.047	1.85 (0.84–4.09)	2.55 (1.21–5.35)
No. of patients	12	18	27			
% of patients (95% CI)	11 (6–19)	19 (12–28)	25 (17–33)			
Adjusted analysis**	—	—	—	—	2.55 (1.07–6.08)	2.60 (1.20–5.63)
At day 90						
Overall population	90日死亡			0.02	2.01 (1.01–3.99)	2.50 (1.31–4.78)
Unadjusted analysis						
No. of patients	13	22	31			
% of patients (95% CI)	12 (7–20)	23 (16–33)	28 (21–37)			

HFNCは高二酸化炭素血症のない急性低酸素血症性呼吸不全の患者において、フェイスマスクやNPPVと比較して挿管率に差はない

セカンダリアウトカムではICU死亡率・90日死亡率はネーザルハイフローで有意に低かった

肺炎患者の呼吸不全に対してはHFNCが有用かもしれない

抜管後の呼吸不全



呼吸不全は換気能と需要のアンバランスで起こる

抜管後呼吸不全が起こる最大の原因は、
呼吸筋疲労で呼吸仕事量を維持できないこと

呼吸筋はすでに疲労しており、呼吸困難になってから介入するのは遅い

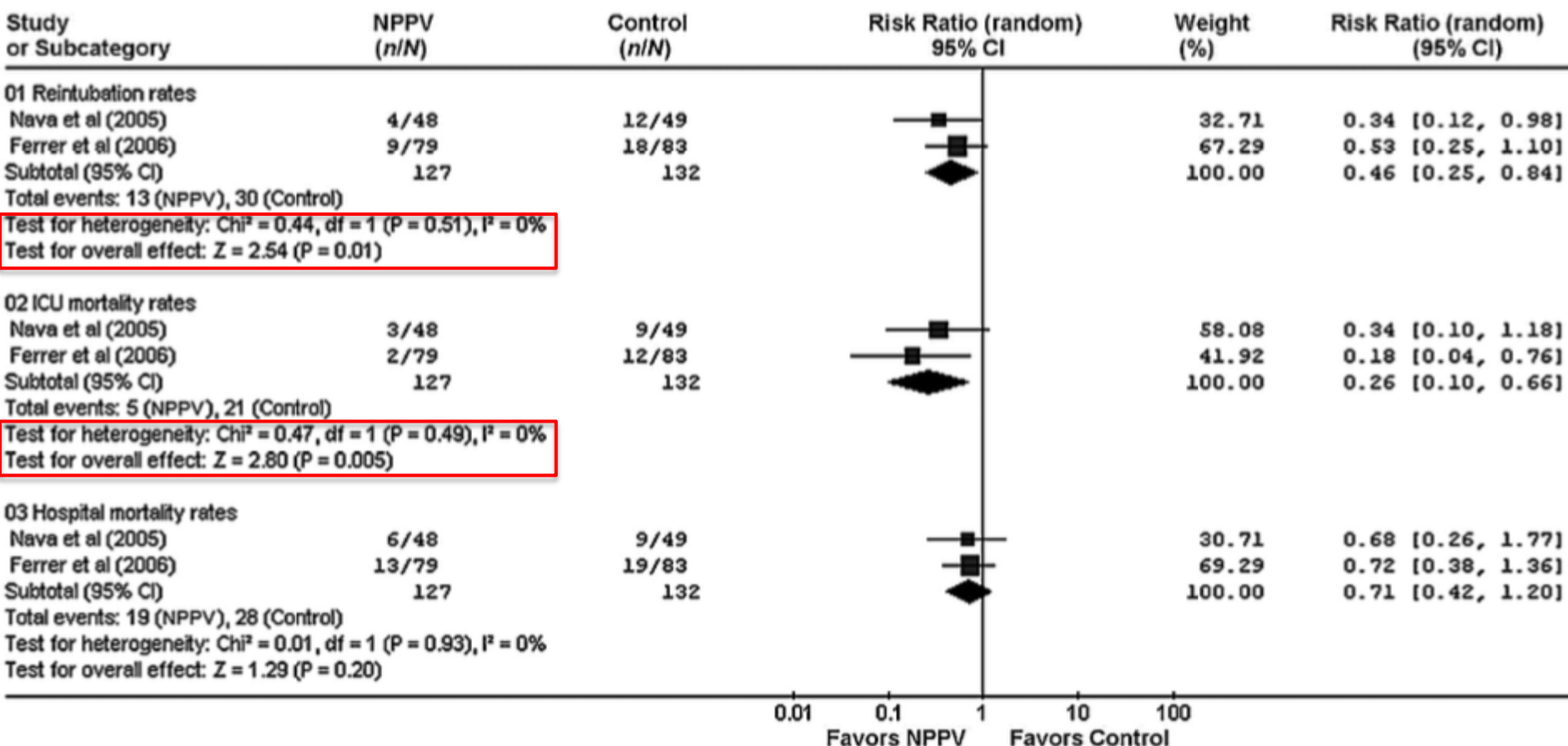
Fig. 1. The balance between respiratory loads and demands determine the need for mechanical ventilatory support. C_{LT} = compliance of the lungs and thorax. R_{aw} = airway resistance. V_A = alveolar ventilation. $\dot{V}_{CO_2}$ = carbon dioxide production. $\dot{V}_{O_2}$ = oxygen consumption. V_D = dead-space volume.

Role of Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Postextubation Respiratory Failure: A Meta-Analysis

Ritesh Agarwal MD DM, Ashutosh N Aggarwal MD DM,
Dheeraj Gupta MD DM, and Surinder K Jindal MD

Respir Care 2007;52(11):1472-1479.

抜管後呼吸不全に対するNIVのメタ解析



抜管後呼吸不全の危険因子がある患者において
予防的NIVは再挿管率とICU死亡率を減少
 (院内死亡率は変わらない)

ORIGINAL ARTICLE



Nasal High-Flow versus Venturi Mask Oxygen Therapy after Extubation

Effects on Oxygenation, Comfort, and Clinical Outcome

Salvatore Maurizio Maggiore¹, Francesco Antonio Idone¹, Rosanna Vaschetto², Rossano Festa¹, Andrea Cataldo¹,
Federica Antonicelli¹, Luca Montini¹, Andrea De Gaetano³, Paolo Navalesi^{4,5,6}, and Massimo Antonelli¹

¹Department of Anesthesiology and Intensive Care, Agostino Gemelli Hospital, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ²Department of Anesthesia and Intensive Care, Maggiore della Carità Hospital, Novara, Italy; ³Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Analisi dei Sistemi e Informatica "A. Ruberti," Rome, Italy; ⁴Department of Translational Medicine, Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro," Alessandria-Novara-Vercelli, Italy; ⁵Anesthesia and Intensive Care, Sant'Andrea Hospital, Vercelli, Italy; and ⁶CRRF Mons. L. Novarese, Moncrivello (VC), Italy

Am J Respir Crit Care Med. 2014 Aug 1;190(3):282-

抜管後のHFNC vs ベンチュリーマスク

Table 2. Need for Ventilatory Support during the 48-Hour Study Period

	Control Group (n = 52)	NHF (n = 53)	P Value
Noninvasive ventilation, n (%)	8 (15.4)	2 (3.8)	0.042
Endotracheal intubation, n (%)	11 (21.2)	2 (3.8)	0.005
Cause of endotracheal intubation			
Hypercapnia with respiratory acidosis, n (%)	0	0	N/A
Changes in mental status, n (%)	1 (1.9)	1 (1.9)	0.989
Oxygen desaturation or hypoxia, n (%)	6 (11.5)	1 (1.9)	0.047
Unbearable dyspnea with respiratory muscle failure, n (%)	4 (7.7)	1 (1.9)	0.162
Persistent hypotension, n (%)	2 (3.8)	0	0.149
Inability to clear secretions, n (%)	6 (11.5)	1 (1.9)	0.047

Definition of abbreviation: NHF = nasal high-flow oxygen therapy.

抜管前のPF比が300以下の患者の予定抜管において
HFNCはベンチュリーマスクと比較して
PF比を改善し、再挿管や人工呼吸器サポートも減少させた

リスクの高い患者が改善することで得られた結果では？

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients

A Randomized Clinical Trial

Gonzalo Hernández, MD, PhD; Concepción Vaquero, MD; Paloma González, MD; Carles Subira, MD; Fernando Frutos-Vivar, MD; Gemma Rialp, MD; Cesar Laborda, MD; Laura Colinas, MD; Rafael Cuenca, MD; Rafael Fernández, MD, PhD

再挿管リスク患者が低い患者において
HFNCは従来の酸素投与と比較して
再挿管を予防できるか？

Methods

- 多施設ランダム化非盲検化試験
- 2012年9月～2014年10月
- スペイン、7のICU
- 著者にCOIなし
- 2つのICUではFisher & Paykel Healthcare社から酸素ブレンダーの提供を受けたが、外部組織からの資金提供や研究計画への参加はない

Patients

- 12時間以上人工呼吸器を使用した全ての成人患者を対象とする
- SBTをクリア後に抜管が予定され、再挿管リスクが低い患者を集めた
 - 65歳未満、人工呼吸器を装着した最大の理由が心不全ではない、中等度以上のCOPDがない、抜管予定日のAPACHE IIスコアが12未満、BMI30未満、喉頭浮腫の高リスクなどを含めて気道開存の問題がない、気道分泌に対処できる（十分な咳嗽反射か抜管8時間以内に吸引2回未満）、1回目のSBTでクリア、合併症が2個以下、人工呼吸器使用が7日を超えない
- 除外基準
 - 患者がDNR希望、気管切開後、事故抜管や自己抜管、SBT中に高二酸化炭素血症

Weaning protocol

- 以下の条件を満たせばSBTを行う
 - 原病から回復している
 - 呼吸基準： $FiO_2 \leq 40\%$ 、 $PEEP < 8\text{cmH}_2\text{O}$ 、動脈血ガス $pH > 7.35$ の条件でPF比 > 150
 - 臨床基準：心電図で心筋梗塞の徴候なし、昇圧剤を使用していないか使用していても低用量（5 μ 未満）ドパミンのみ、脈拍が140/分未満、 $Hb > 8\text{g/dl}$ 、体温 $< 38^\circ\text{C}$ 、鎮静が不要、呼吸刺激がある、適切な自発咳嗽がある
- SBTをクリアした患者は元の呼吸器設定に戻し、気道開通性・分泌物・上気道閉塞についての評価を受ける

Interventions

- 患者はSBTをクリアし、予定抜管が行われる前にランダム化を受ける
- HFNC群の設定
 - 流量は10L/分から開始し、患者が不快に感じるまで5L/分ずつ上げる
 - FiO₂はSpO₂が92%以上になるように調整
 - 24時間後に終了し、必要あればその後は通常酸素投与を行う
- 通常酸素群の設定
 - 鼻カニューレもしくは非リザーバーなしのマスク
 - SpO₂が92%以上になるように調整

Primary Outcome

72時間以内の再挿管

【再挿管の適応】

呼吸停止もしくは心停止、意識消失による呼吸停止もしくは喘ぎ呼吸、十分な鎮静でコントロールできないせん妄、大量誤嚥、気道分泌を除去する能力が持続しない、意識障害を伴う脈拍<50/分、輸液や昇圧剤に反しない循環動態不安定、抜管後の呼吸不全が持続、抜管後呼吸不全の基準を満たさない様な非呼吸性の原因（緊急手術や意識レベル低下[GCS9点未満や3点以上の減少]でPaCO₂が45mmHg未満）

Secondary Outcome

抜管後の呼吸不全、呼吸器感染症、Sepsis、多臓器不全、ICUおよび病院滞在期間と脂肪率、再挿管までの時間、有害事象

【抜管後呼吸不全の定義】

呼吸性アシドーシス（ $\text{pH} < 7.35$ で $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ ）、 $\text{FiO}_2 > 40\%$ で $\text{SpO}_2 < 90\%$ もしくは $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$ 、呼吸数 $> 35/\text{分}$ 、意識レベル低下（GCS2点以上の減少）、せん妄、臨床的に呼吸筋疲労・呼吸努力のいずれかを認める（例：呼吸補助筋の使用、シーソー呼吸、陥没呼吸）

Statistical analysis

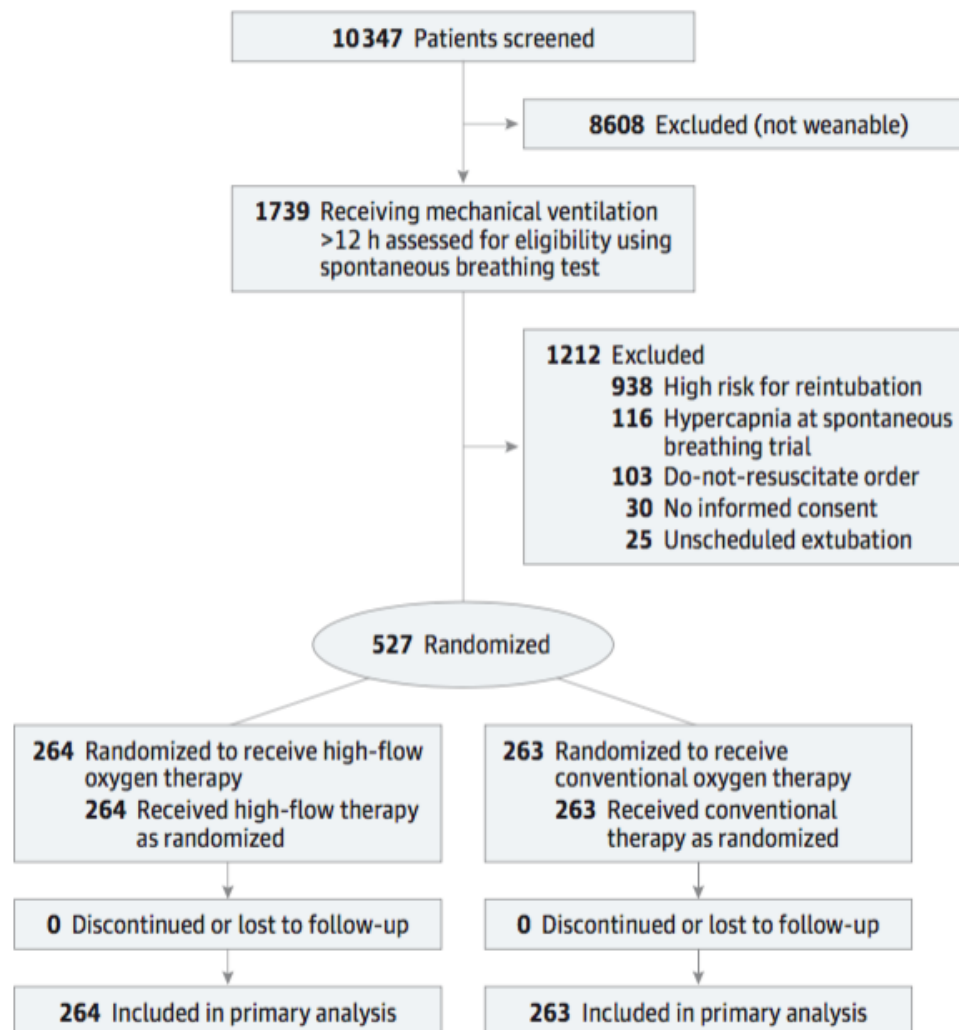
- 先行研究から再挿管率13%を8%減少させると推定

Abstract presented at: European Society of Intensive Care Medicine 25th Annual Congress; October 13-17, 2012; Lisbon, Portugal. Abstract A-254.

- 検出力80%、 α 値5%、最大脱落率を15%として1群につき260名と算出
- 再挿管率については病院毎に χ^2 二乗検定
- 調整ORの共変量については、再挿管と関連する変数の中でp値が0.1未満のもの、HFNC、人工呼吸使用期間、病院を含めた
 - セカンダリアウトカムやpost hoc解析にはFisher exact test, t test, Mann-Whitney U test, Cochran-Mantel-Haenszel χ^2 tests を使用
- ITT解析を使用

Results

Figure 1. Flow of Participants in a Study of Postextubation High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy and Reintubation in Low-Risk Patients



8608名が12時間以上の
人工呼吸器、SBTクリアも
拔管できず

1739名が12時間以上の
人工呼吸器、SBTクリア

527名が無作為化

264名がHFNC群

263名が通常群

脱落なし

Table 1. Patient Baseline Characteristics^a

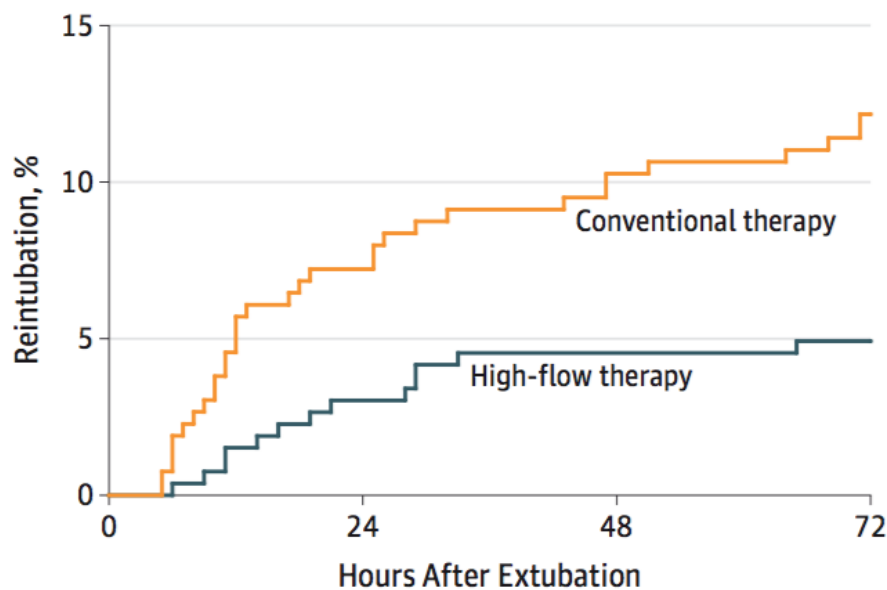
Characteristic	Oxygen Therapy, No. (%)	
	High-Flow (n = 264)	Conventional (n = 263)
Age, mean (SD), y	51 (13.1)	51.8 (12.2)
Men	164 (62.1)	153 (58.2)
APACHE II at ICU admission, median (IQR) ^b	14 (9-16)	13 (9-17)
APACHE II at extubation, median (IQR) ^b	7 (6-9)	7 (5-9)
Length of mechanical ventilation before extubation, median (IQR), d	1 (1-3)	2 (1-4)
Corticosteroids >12 h before extubation	6 (2.7)	7 (3.2)
Comorbidities^c		
Arterial hypertension	43 (16.3)	37 (14.1)
Neurologic disease	20 (7.6)	34 (12.9)
Other respiratory disease	24 (9.1)	25 (9.5)
Heart disease	20 (7.6)	23 (8.7)
Cancer	23 (8.7)	18 (6.8)
Body mass index >25 ^d	21 (8)	14 (5.3)
Diabetes mellitus	16 (6.1)	14 (5.3)
Hepatic disease	11 (4.2)	9 (3.4)
Mild COPD	8 (3)	5 (1.9)
Renal failure	3 (1.1)	4 (1.5)
Other comorbid conditions	15 (5.7)	20 (7.6)

Diagnosis at Admission^e		
Medical	175 (66.3)	196 (74.5)
Respiratory primary failure	43 (16.3)	44 (16.7)
ARDS ^f	4 (1.5)	11 (4.2)
Respiratory tract infection	11 (4.2)	10 (3.8)
Exacerbated COPD	3 (1.1)	2 (.8)
Airway patency problem	10 (3.8)	6 (2.3)
Other	15 (5.7)	15 (5.7)
Nonrespiratory primary failure	132 (50)	152 (57.8)
Cardiologic	21 (8)	21 (8)
Neurologic	69 (26.1)	86 (32.7)
Other	42 (15.9)	45 (17.1)
Trauma	44 (16.7)	39 (14.8)
Traumatic brain injury	31 (11.7)	17 (6.5)
Surgical	131 (49.6)	120 (45.6)
Scheduled surgery	45 (17)	35 (13.3)
Urgent surgery	86 (32.6)	85 (32.3)
Physiologic Variables From Spontaneous Breathing Trial Prior to Extubation, Mean (SD)		
PaO ₂ :FIO ₂ , mm Hg	227 (25)	237 (34)
Paco ₂ , mm Hg	39 (2.4)	38 (2.9)
Arterial pH	7.4 (.3)	7.4 (.2)

神経合併症はHFNC群でやや低い (7.6% vs 12.9%)
 しかし抜管時のGCSは同等 (13 [SD1]) vs (13 [SD1])
 それ以外に両群での特徴に差はない

Variable	Oxygen Therapy		Difference Between Groups (95% CI)	P Value
	High-Flow (n = 264)	Conventional (n = 263)		
Primary Outcome				
All-cause reintubation, No. (%)	13 (4.9)	32 (12.2)	7.2 (2.5 to 12.2)	.004 ^a

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Time From Extubation to Reintubation



No. at risk				
Conventional therapy	263	244	236	231
High-flow therapy	264	256	252	251

HFNC群で呼吸器関連の再挿管が少なかったため
1.5% vs 8.7% (p=0.001)

再挿管を防ぐNNT **14**
(95%CI 8-40)

Variable	Oxygen Therapy		Difference Between Groups (95% CI)	P Value
	High-Flow (n = 264)	Conventional (n = 263)		
Secondary Outcomes				
Postextubation respiratory failure, No. (%)	22 (8.3)	38 (14.4)	6.1 (0.7 to 11.6)	.03 ^a
Respiratory infection, No. (%)	6 (2.3)	13 (4.9)	2.7 (−0.6 to 6.2)	.07 ^a
Ventilator-associated tracheobronchitis	3 (1.1)	7 (2.6)	1.5 (−1.0 to 4.4)	.22 ^a
Ventilator-associated pneumonia	3 (1.1)	6 (2.3)	1.2 (−1.3 to 3.9)	.31 ^a
Causes of postextubation respiratory failure, No. (%)				
Respiratory acidosis ^c	1 (4.5)	4 (10.5)		.10 ^b
Hypoxia ^c	7 (31.8)	6 (15.8)		
Unbearable dyspnea	9 (40.9)	14 (28.9)		
Decreased level of consciousness	2 (9)	0		
Inability to clear secretions	3 (13.6)	14 (36.8)		
Reasons for reintubation, No. (%)				
Respiratory causes for reintubation				
Cardiorespiratory arrest	0	1 (0.4)		.02 ^b
Agitation	1 (0.4)	0		
Inability to clear secretions	0	5 (1.9)		
Hemodynamic impairment ^d	1 (0.4)	1 (0.4)		
Persistent postextubation respiratory failure	2 (0.8)	16 (6)		
Nonrespiratory causes for reintubation				
Surgery	4 (1.5)	6 (2.3)		
Low level of consciousness ^e	5 (1.9)	3 (1.1)		
Sepsis, No. (%)	2 (0.7)	1 (0.4)	−0.4 (−2.4 to 1.5)	.99 ^b
Multiorgan failure, No. (%)	1 (0.4)	0	−0.4 (−2.1 to 1.1)	.99 ^b
Time to reintubation, median (IQR), h	19 (12 to 28)	15 (9 to 31)	−4 (−54 to 46)	.66 ^f
ICU length of stay, median (IQR), d	6 (2 to 8)	6 (2 to 9)	0 (−10 to 24)	.29 ^f
Hospital length of stay, median (IQR), d	11 (6 to 15)	12 (6 to 16)	4 (−28 to 32)	.76 ^f
ICU mortality	3 (1.1)	3 (1.1)	0 (−2.3 to 2.3)	.99 ^a
Hospital mortality	10 (3.8)	13 (5)	1.2 (−2.5 to 4.9)	.94 ^a
Adverse events, nasal mucosa and skin trauma	0	NA	NA	NA

抜管後の呼吸不全は
HFNC群で有意に少ない

他のセカンダリアウトカムは
2群間で有意差なし

再挿管の理由として
抜管後の呼吸不全
が通常酸素群で多い

有害事象の発生なし
全ての患者でHFNC受け入れ良好

Table 3. Exploratory Outcomes and Between-Group Differences in Physiologic Variables

	Oxygen Therapy		Difference Between Groups (95% CI)	P Value
	High-Flow (n = 264)	Conventional (n = 263)		
Exploratory Outcomes, No. (%)				
Respiratory-causes reintubation ^a	4 (1.5)	23 (8.7)	7.2 (3.6 to 11.4)	.001 ^b
Immediate postextubation stridor	2 (0.9)	9 (4.1)	2.7 (0.1 to 5.7)	.04 ^c
Laryngeal edema requiring reintubation ^a	0	7 (3.1)	2.7 (0.7 to 5.4)	.001 ^c
Physiologic Variables, Mean (SD)				
FIO ₂ 12 h after extubation	0.32 (0.08)	0.4 (0.09)	−0.08 (−0.09 to −0.07)	<.001 ^d
High-flow oxygen therapy 12 h after extubation, L/min	30.9 (7.6)	NA	NA	NA
Pao ₂ :FIO ₂ , mm Hg ^e	105 (32)	108 (34)	−3 (−9 to 3)	.57
Paco ₂ , mm Hg ^e	37 (8)	36 (6)	1 (−0.2 to 2.2)	.84
Arterial pH ^e	7.37 (0.3)	7.4 (0.4)	−0.3 (−0.09 to 0.03)	.49

2群間で差があった生理的変数についての探索的アウトカム

呼吸原性の再挿管

喉頭浮腫

抜管12時間後のFiO2

で有意差あり

Discussion

- 通常酸素投与群の再挿管率（12.2%）は先行研究と同等
 - ただし研究内容に差がある
- 再挿管理由の30%が非呼吸性
 - 患者に神経疾患と術後を多く含んでいたため
- 再挿管までの時間に有意差なし
 - 低リスク患者とプロトコルが原因
- HFNCの使用は24時間に限定
 - 試験環境が、ICU退室までのモニタリングは24時間であったため
 - 最適な使用時間については分からない

Discussion

- HFNCは抜管成功に様々な点で寄与する
 - 酸素化を改善し低酸素化による再挿管を予防
 - 呼吸仕事量の増加や呼吸筋疲労を予防
- 実際に上気道閉塞患者が少なかった
 - 先行研究の通り排痰機能や気道炎症の改善
 - この研究では時間非依存の要素が影響していた可能性も？
- この研究でICU滞在や入院日数に差がない
 - 通常は再挿管率が下がれば、いずれも減少する
 - おそらく再挿管率が低かったから
 - 神経疾患や術後患者が多かったのも影響した可能性
- 死亡率にも差がない
 - もともとリスクの低い患者が多く含まれるため
 - サンプルサイズ不足

Limitation

- 対照群の入院時診断の割合が結果に影響を与えた可能性
- 術後と神経疾患患者を多く含むため、非呼吸原性の再挿管の割合が高くなること、喀痰排出が難しいことでの再挿管率が高くなることに寄与した可能性
 - 上記2つは感度解析では差はなかった
- 再挿管になった理由が単一の理由ではなく結果の解釈を難しくする
- 臨床医は盲検化されていない
- 対照群でのFiO₂は真に信用できる値ではない
- 鼻カニューレなのかフェイスマスクなのかの記録はなく不明

Conclusion

再挿管リスクが低い患者では
従来の酸素投与と比較して、
HFNC使用により72時間以内の再挿
管を下げることができる。

当院の見解

- HFNCが再挿管を予防することを示唆する結果であった
- 安全性や患者の受け入れも考慮すると、NNT14は過大評価ではないのかもしれない
- 結局、どの患者に絞ってどれくらいの期間使用すれば良いのかは分からない
- コストの点から全例は難しい
- Low riskでSBTをクリアしているが不安…という症例には良いと思われる

参考：HFNCの必要金額

1回使用あたり15000～18000円

(回路単価 4500円込み)

DPC：160点

設定酸素濃度 100%

40L/min	10,368円/day
50L/min	12,960円/day
60L/min	15,552円/day

設定酸素濃度 40%

40L/min	3806円/day
50L/min	4757円/day
60L/min	5709円/day

※ 酸素単価：0.18円/L

ちなみに…

EV1000 ボリュームビューカテーター：29000円
プリセップ スワンガンツカテーター：45000円