

Journal Club

ARDS患者における

Face Mask型NPPV vs Helmet型NPPV

東京ベイ医療センター

ICU短期研修 PGY6

稲田 悠 (湘南鎌倉総合病院ER)

本日の論文

Research

Preliminary Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial

Bhakti K. Patel, MD; Krysta S. Wolfe, MD; Anne S. Pohlman, MSN; Jesse B. Hall, MD; John P. Kress, MD

JAMA May 15, 2016

背景

NPPV

Noninvasive Positive Pressure Ventilation

- 気管挿管を必要としない陽圧換気法
- 急性呼吸不全の患者に使用することで、挿管とそれに伴う合併症を回避できる
- 挿管に伴う合併症：肺炎、過剰な鎮静、譫妄

Potential indication of success in NPPV

- 年齢が若年
- 疾患の重症度が低い（APACHEスコア）
- 歯列が整っていて、リークが少ない
- 高二酸化炭素血症
（ $45\text{mmHg} < \text{PaCO}_2 < 92\text{mmHg}$ ）
- 中程度のアシデミア（ $7.10 < \text{pH} < 7.35$ ）
- 装着後2時間で臨床症状の改善がある

NPPVの禁忌

- 心肺停止
- 意識障害（GCS<8）
- 上部消化管出血
- 血行動態が不安定な不整脈
- 顔面、頭部の手術、外傷、奇形
- 上気道閉塞
- 患者の協力が得られない
- 気道分泌物が多い
- 誤嚥のリスクが高い

急性呼吸不全に対するNPPV

- COPDの急性増悪に対する使用で、有意に挿管の必要数を減少、入院期間、院内死亡率を改善させた

N Engl J Med. 1995;333(13):817-822.

- 心原性肺水腫に対する使用で院内死亡率、挿管率を有意に減少させた

JAMA. 2000;283(2):235-241.

- 免疫不全者における急性呼吸不全に対して、挿管率、合併症率、ICU滞在期間、ICUでの死亡率を有意に改善させた

JAMA. 2000;283(2):235-241.

心不全・COPD以外の 低酸素性呼吸不全におけるNPPV

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

- ・ 7-8割が肺炎の患者群で、NPPVとHFNCと酸素投与で比較
- ・ NPPVはHFNCと比べ挿管率に差はなかった
- ・ 一方で、ICU死亡率、90日死亡率はNPPV群で有意に高かった

→肺炎患者においては、NPPVは不利？

ARDSにおけるNPPVは？

急性呼吸不全に対する NPPV適応疾患

推奨度A

COPD急性増悪 ⇒ レベル I

心原性肺水腫 ⇒ レベル I

免疫不全に伴う急性呼吸不全 ⇒ レベル II

肺結核後遺症の急性増悪 ⇒ レベル IV

推奨度B

人工呼吸器離脱の際の補助
⇒ レベル II

胸郭損傷 ⇒ レベル III

推奨度C

喘息
⇒ レベル II 経験があれば推奨度B

外傷症例にNPPVの使用に習熟して
いない ⇒ レベル III

ARDS/ALI、重症肺炎 ⇒ レベル IV

間質性肺炎 ⇒ レベル V

ARDSの人工呼吸管理

- ARDSではガス交換できる肺は非常に小さい
(Baby Lung Model) *Intensive Care Med 149:1327-34,1994*
- 過剰な換気で肺や気道を傷害し、Ventilator Induced Lung Injury (VILI) を惹起
- VILIによって放出された炎症メディエーターは肺だけでなく、遠隔臓器の傷害も引き起こしうる *JAMA*

289:2104-12,2003



**Lung protective ventilation strategy
(肺保護戦略) に基づく人工呼吸管理が必要**

Lung protective ventilation strategy

Tidal volume 6ml/kg PBWを目標とする

N Engl J Med 342:1301-8, 2000

Open lung strategy

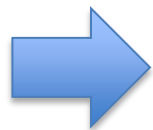
吸気プラトー圧 < 30cmH₂O、肺胞の虚脱を防ぐ適切なPEEP

ALI/ARDS診療のためのガイドライン. 2005

Permissive hypercapnia

呼吸性アシドーシスをpH7.2までは許容

Crit Care Med 22:1568-78, 1994



より高い**PEEP**が必要となる

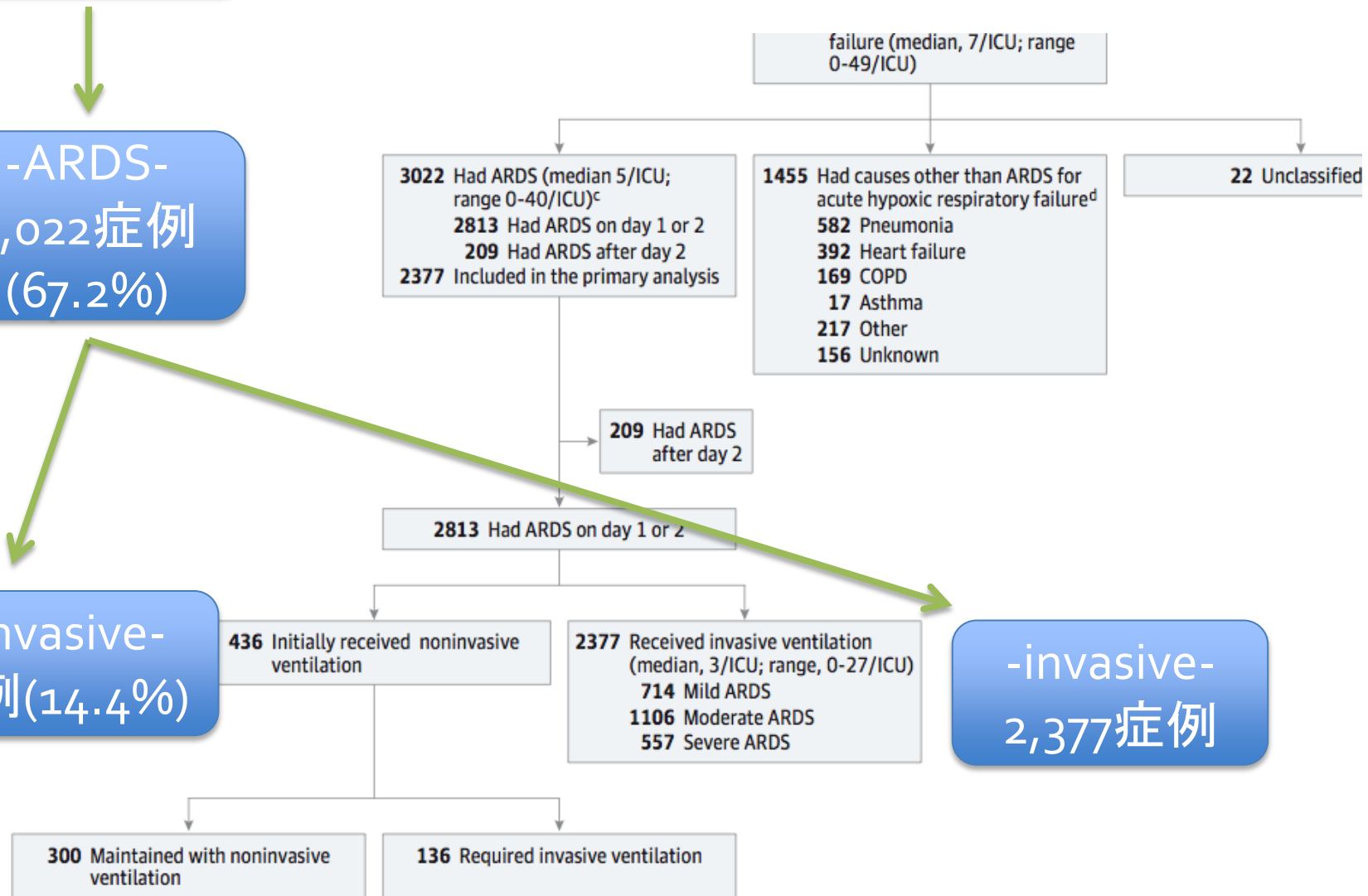
-呼吸不全-
4,499 病例

LUNG SAFE trial

-ARDS-
3,022 病例
(67.2%)

-non invasive-
436 病例 (14.4%)

-invasive-
2,377 病例



ARDSにおけるNPPV

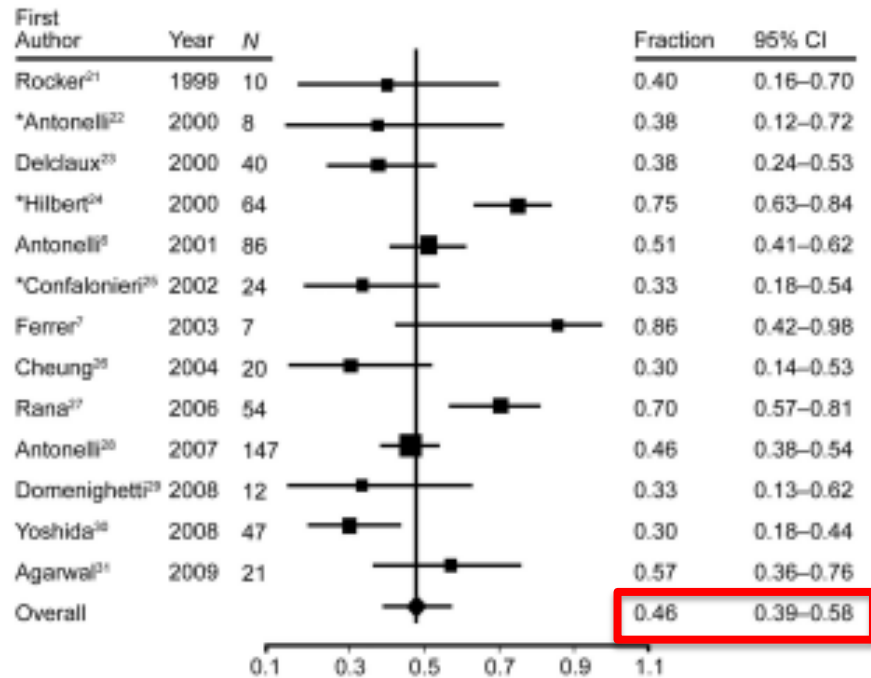
Role of Noninvasive Ventilation in Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome: A Proportion Meta-analysis

Ritesh Agarwal MD DM, Ashutosh N Aggarwal MD DM, and Dheeraj Gupta MD DM

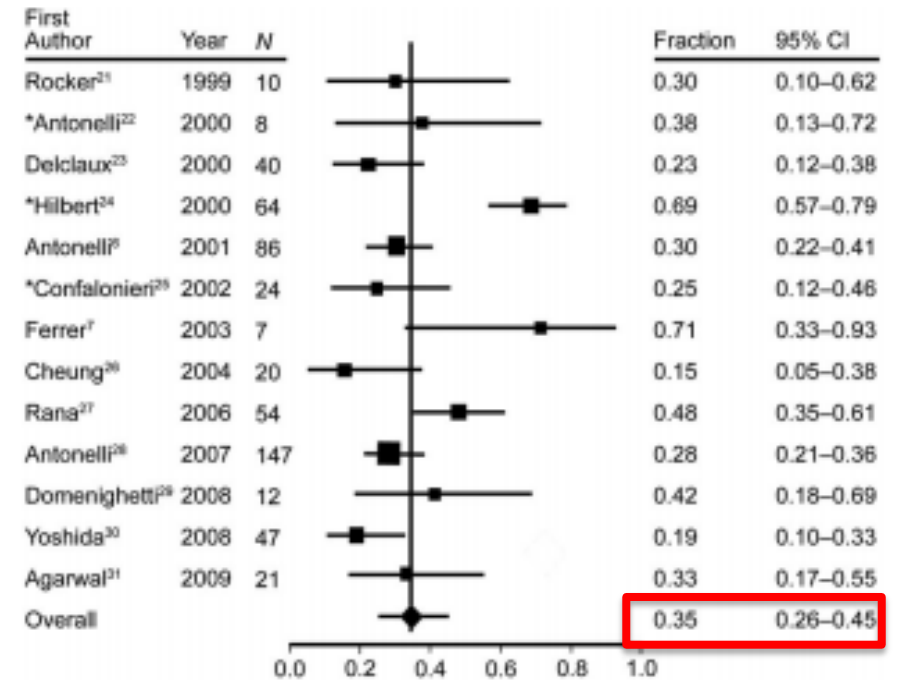
RESPIRATORY CARE • DECEMBER 2010 VOL 55 NO 12

NPPVで治療したARDS患者の挿管率や死亡率を
検討した13件の臨床研究のメタアナリシス

NPPVでの挿管率



NPPVでの死亡率



NPPV失敗率は約50%であり、
NPPVの施行は慎重に行うべき

ARDSにおけるNPPV

A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome*

Massimo Antonelli, MD; Giorgio Conti, MD; Antonio Esquinas, MD; Luca Montini, MD; Salvatore Maurizio Maggiore, MD, PhD; Giuseppe Bello, MD; Monica Rocco, MD; Riccardo Maviglia, MD; Mariano Alberto Pennisi, MD; Gumersindo Gonzalez-Diaz, MD; Gianfranco Umberto Meduri, MD

Crit Care Med 2007 Vol. 35, No. 1

- ARDSのエキスパートがいる3施設でのARDSを対象とした前向きコホート研究
- NPPVによって54%が挿管を回避できた
- NPPV継続群と失敗群では人工呼吸器関連肺炎の発症率が2%対20%とNPPV継続群で有意に少なかった
- ICU死亡率は19%対54%と有意にNPPV群で良好

Table 5. Univariate and multivariate analysis of risk factors for endotracheal intubation

| Variable | No. of Endotracheal Intubations/Total (%) | Univariate Analysis | | | Multivariate Analysis | | |
|---|---|---------------------|-----------|-----------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|
| | | OR | 95% CI | <i>p</i> Value ^a | OR | 95% CI | <i>p</i> Value ^a |
| Age, yrs | | | | | | | |
| ≤58 | 28/77 (36) | 1 | | | 1 | | |
| >58 | 40/70 (57) | 2.33 | 1.2–4.52 | .01 | 1.4 | 0.66–3 | .38 |
| Gender, male | 50/93 (54) | 2.38 | 1.18–4.78 | .01 | 2.1 | 0.93–4.64 | .07 |
| SAPS II | | | | | | | |
| ≤34 | 25/78 (32) | 1 | | | 1 | | |
| >34 | 43/69 (62) | 3.5 | 1.77–6.92 | .0003 | 3.6 | 1.66–7.7 | .001 |
| Δ RR | | | | | | | |
| >4 | 32/89 (36) | 1 | | | 1 | | |
| 4 | 36/58 (62) | 2.91 | 1.47–5.78 | .002 | 1.94 | 0.86–4.36 | .1 |
| pH after 1 hr | | | | | | | |
| >7.37 | 25/75 (33) | 1 | | | 1 | | |
| ≤7.37 | 43/72 (60) | 2.96 | 1.51–5.8 | .001 | 1.91 | 0.85–4.31 | .11 |
| PaO ₂ /FiO ₂ after 1 hr | | | | | | | |
| >175 | 28/79 (35) | 1 | | | 1 | | |
| ≤175 | 40/68 (59) | 2.92 | 1.49–5.72 | .001 | 2.34 | 1.1–5.15 | .03 |

- 入室時のSAPS II スコア >34、NPPV装着1時間後のPaO₂/FiO₂ ≤175がNPPV失敗の予測因子

→軽症ARDSではNPPVが有効となる可能性を示唆

従来のNPPVマスク



鼻マスク



フェイスマスク



トータルフェイス

Helmet型NPPVマスク

- ヘルメットで顔全体を覆うので、Air leakが少なくなる



より高いPEEPをかけることができる



<http://mcmed.co.jp/products/is/helmetmask.html>

Helmet型マスクでのNPPVの効果

- 心原性肺水腫の患者に対して従来のフェイスマスク型と比較して、PaCO₂改善率、死亡率に有意差なし
- デッドスペースが大きいにも関わらず有効である

Intensive Care Med 2003, Nov;29(11):2077-80

- 免疫不全者の呼吸不全に対して、Helmet型、フェイスマスク型両群で酸素化を改善させたが、Helmet型NPPVは従来のフェイスマスク型より忍容性が良かった

Intensive Care Med. 2004;30(1):147-150.

本題

Research

Preliminary Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome A Randomized Clinical Trial

Bhakti K. Patel, MD; Krysta S. Wolfe, MD; Anne S. Pohlman, MSN; Jesse B. Hall, MD; John P. Kress, MD

JAMA May 15, 2016

論文のPICO

- P : ARDSでICUに入院し、
8時間以上NPPVを必要とした患者
- I : Helmet型NPPV
- C : Face Mask型NPPV
- O : 挿管率

Design

- 単施設でのランダム化試験
- 対象：2012年9月～2015年9月までの期間でChicago大学の内科ICUに入院した成人患者

Patients

Inclusion criteria

18歳以上

Berilin criteriaでARDSと診断し、最低でも8時間の
フェイスマスク型NPPVを継続

Exclusion criteria

心肺停止

GCS < 8

咽頭反射消失

頭蓋内圧亢進

気管切開

上気道閉塞

妊婦

同意が得られていない

Intervention

- Face mask型NPPVを8時間継続した後に、コンピューターで4-8のブロックに割り当てて、封筒法で無作為にFace mask群とHelmet群が1 : 1になるように割り付けした
- Helmet群に割り付けされた場合は、Face mask型からHelmet型NPPVへ変更して呼吸管理を継続した

Intervention

Helmet群



- Sea Long社のHelmet型NPPV使用
- 人工呼吸器（Engström Carestation, GE Healthcare）でPS/PEEPを継続
- 吸気・呼気を2つのラインに接続
- 二酸化炭素の再呼吸を防ぐために吸気Flowは100L/min以上に設定
- Rise timeは0.5秒、最大吸気Flowの50%の時間で止まるように設定

Intervention Face mask群



- フェイスマスク型
NPPVはPhilips
Respironicsを使用
- Philips respironics
V60での換気を継続
- 吸気・呼気ラインは
従来どおり1つのライ
ンに接続

Intervention

NPPV設定

- FiO_2 60%以下の状態で $\text{SpO}_2 > 90\%$ を保つようにPEEPを2~3cmH₂Oずつ増量させる
- 吸気圧は呼吸数 < 25 回、呼吸努力がなくなるまで2~3cmH₂Oずつ増量させる
- 臨床症状の改善をみながらNPPVのweaningを行う
- $\text{FiO}_2 < 0.5$ 、PEEP < 5 cmH₂Oの時点で呼吸数 < 30 、 $\text{PaO}_2 > 75$ mmHgを保っている場合、NPPVは終了可能

Intervention

挿管基準

- 意識障害の悪化
- 呼吸不全の増悪
($SpO_2 < 88\%$ 、呼吸数 > 36)
- Face mask、Helmetに同調できない
- 気道出血、分泌物の増加
- 挿管の適応はPrimary care teamが決定し、Research teamは関与しない

Study Outcome

Primary outcome

- 挿管率

Secondary Outcome

- 28日間での挿管管理が必要でなかった日数、ICU滞在日数、入院期間、院内死亡率、90日死亡率、有害事象

Statistical Analysis

- 先行研究*からFace maskでのNPPVでの挿管率は50%であり、本研究での挿管率は30%と推定した
- NPPVで50%の挿管率としたときの、Primary outcomeでの有意差を出すのに、80%の検出力で必要なサンプルサイズは計206人と計算された
- 死亡者はventilator free daysを0と計算した
- Primary outcomeを含むカテゴリー変数の比較には χ^2 検定またはFisher exact検定を使用した

*N Engl J Med. 2015;372(23):2185-2196./N Engl J Med. 2001;344(7):481-487.
Intensive Care Med. 2001;27(11):1718-1728.

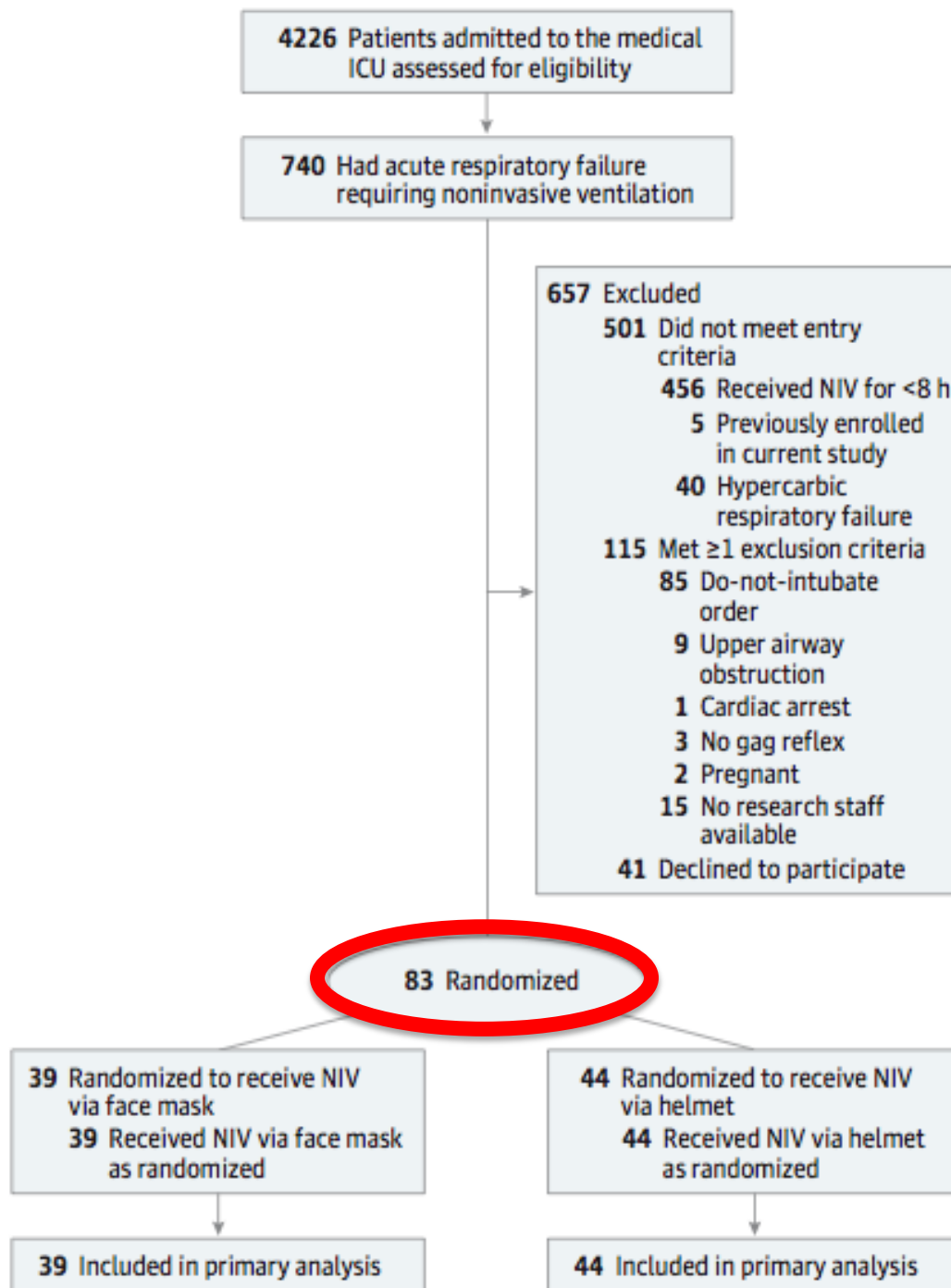
Statistical Analysis

- 継続的な変数の比較には、Wilcoxon-Mann-Whitney 2-sample rank sum検定、またはt検定を使用した
- 90日までの生存はKaplan-Meier曲線を使用して比較した
- 2群間の介入での比較にはLog-rank検定を使用した。
- 両群間での累積挿管率の比較はFine-Gray検定を使用した
- 死亡についてのハザード比算出にはコックス比例ハザード比モデルを使用した。APACHE IIスコア、Helmet使用についての補正を行った
- 解析はStata11.0ソフトウェアを使用した

Safety Monitoring

- DSMB (date and safety monitoring board)によって安全性と研究運営をモニターした
- 登録者が $1/3$ 、 $2/3$ の時点で中間解析を行った
- Helmet群がFace mask群より優れていないという仮説が、 P 値 <0.01 で否定されたときを、早期停止基準とした
- Face mask群では死亡率が高く、早期の中止基準を満たすとして、83人の患者の登録で締め切り検討を行うこととした

Result



Characteristics of Patients Baseline

| Characteristic | No. (%) of Patients Receiving Noninvasive Ventilation, | |
|---|--|-----------------|
| | Face Mask (n = 39) | Helmet (n = 44) |
| Age, median (IQR), y | 60.9 (56.4-71.1) | 58 (49.8-67.8) |
| Women | 18 (46) | 20 (45) |
| Black | 22 (56) | 28 (64) |
| White, non-Hispanic | 13 (33) | 11 (25) |
| White, Hispanic | 3 (8) | 3 (7) |
| Asian | 1 (3) | 2 (5) |
| Body mass index, median (IQR) | 28 (23-35) | 27 (24-36) |
| APACHE II ^a , median (IQR) | 26 (23-30) | 25 (20-28) |
| Medical History | | |
| Solid cancer | 10 (26) | 5 (11) |
| Hematologic cancer | 6 (15) | 7 (16) |
| Solid organ transplant | 3 (8) | 5 (11) |
| Stem cell transplant | 1 (3) | 5 (11) |
| Reason for Acute Respiratory Failure | | |
| Pneumonia | 14 (36) | 23 (52) |
| Aspiration | 5 (13) | 3 (7) |
| Extrapulmonary ARDS | 6 (15) | 3 (7) |
| Pneumonia due to immunosuppression ^b | 14 (36) | 15 (34) |

両群のCharacteristicsに有意差なし

APACHE II スコアでは重症例が多い

1/3で免疫不全者の肺炎が原因となっていた

| Characteristic | No. (%) of Patients Receiving Noninvasive Ventilation, | |
|---|--|--------------------|
| | Face Mask (n = 39) | Helmet (n = 44) |
| Respiratory and Hemodynamic Parameter, Median (IQR) | | |
| Duration of NIV before randomization, median, h | 13 (8-19.7) | 10.3 (8.3-13.4) |
| Inspiratory positive airway pressure, cm H ₂ O | 10 (10-15) | 12 (10-14.5) |
| Expiratory positive airway pressure, cm H ₂ O | 5 (5-8) | 5 (5-8) |
| SpO ₂ , % | 95 (91-99) | 97 (95-99) |
| FIO ₂ , % | 60 (50-80) | 60 (40-90) |
| Pao ₂ :FIO ₂ | 144 (90-223) | 118 (93-170) |
| Shock, No. (%) | 12 (31) | 9 (20) |
| Medications | | |
| Pressor requirement | 4 (10) | 1 (2) |
| Steroid use | 15 (38) | 23 (52) |

ランダム化されるまでのNPPV継続時間に有意差なし

両群ともにARDSの重症度はModerate

Treatments

Table 3. Level of Respiratory Support and Physiologic Parameters During Noninvasive Ventilation

| | NonInvasive Ventilation, Median (IQR) | | P Value |
|---|---------------------------------------|-------------------------------|---------|
| | Face Mask (n = 39) | Helmet (n = 44) | |
| Respiratory support with NIV ^a | | | |
| Duration of NIV, h | 26.4 (7.0-60.0) | 19.8 (8.4-45.6) | .68 |
| PEEP, cm H ₂ O | 5.1 (5.0-8.0) | 8 (5.0-10.0) | .006 |
| Pressure support, cm H ₂ O | 11.2 (10.0-14.5) | 8 (5.6-10.0) | <.001 |
| Fio ₂ , % | 60 (50.0-68.6) | 50 (40.0-60.0) | .02 |
| Spo ₂ , % | 95.3 (92.3-96.7) | 96.2 (94.8-98.4) | .13 |
| Respiratory rate, breaths/min | | | |
| Baseline | 28.3 (22.1-34.4) ^b | 27.7 (21.5-34.6) ^b | |
| After randomization | 29.1 (22.1-37.6) | 24.5 (20.4-30.5) | |

Helmet群では、有意に高いPEEPと、低めのPSVをかけることができていた

Face maskからHelmetに以降した時に、有意な頻呼吸の改善を認めた

Primary/ Secondary Outcome

| | Face Mask (n = 39) | Helmet (n = 44) | Absolute Difference (95% CI) | P Value |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------------|---------|
| Primary outcome, No. (%) | | | | |
| Endotracheal intubation | 24 (61.5) | 8 (18.2) | -43.3 (-62.4 to -24.3) | <.001 |
| Reason for intubation | | | | |
| Respiratory failure | 20 (83.3) | 3 (37.5) | -45.3 (-82.5 to -9.1) | .01 |
| Circulatory failure | 3 (12.5) | 0 (0) | -12.5 (-25.7 to 0.7) | .55 |
| Neurologic failure | 1 (4.2) | 5 (62.5) | 58.3 (24.8 to 92.8) | .001 |
| Secondary outcomes, median (IQR), d | | | | |
| Ventilator-free days | 12.5 (0.49-28) | 28 (13.7-28) | 8.4 (13.4 to 3.4) | <.001 |
| ICU length of stay | 7.8 (3.9-13.8) | 4.7 (2.5-8.7) | -2.76 (-6.07 to 0.54) | .04 |
| Hospital length of stay | 15.2 (7.8-19.7) | 10.1 (6.5-15.9) | -2.92 (-8.47 to 2.63) | .16 |

Primary Outcome :

Helmet群で有意に挿管を回避できた (NNT2.3)

Secondary Outcome :

人工呼吸器離脱日数、ICU滞在日数も有意に少なかった

Skin ulceration

5 (7.0)

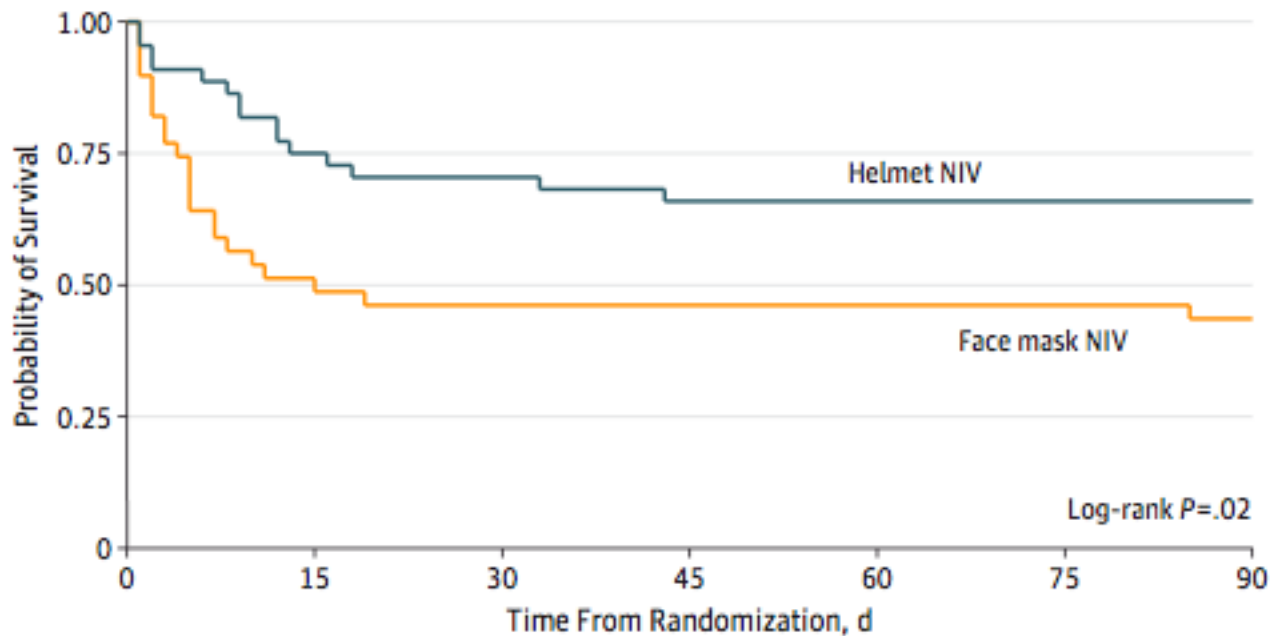
5 (6.8)

Reason for Intubation

| | Face Mask (n = 39) | Helmet (n = 44) | Absolute Difference (95% CI) | P Value |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------------------|---------|
| Primary outcome, No. (%) | | | | |
| Endotracheal intubation | 24 (61.5) | 8 (18.2) | -43.3 (-62.4 to -24.3) | <.001 |
| Reason for intubation | | | | |
| Respiratory failure | 20 (83.3) | 3 (37.5) | -45.3 (-82.5 to -9.1) | .01 |
| Circulatory failure | 3 (12.5) | 0 (0) | -12.5 (-25.7 to 0.7) | .55 |
| Neurologic failure | 1 (4.2) | 5 (62.5) | 58.3 (24.8 to 92.8) | .001 |
| Secondary outcomes, median (IQR), d | | | | |

挿管に至った理由としては、
Face Mask群では呼吸不全による原因が最も多く
Helmet群では神経学的な異常による原因が多かった
(挿管理由の詳細記載はなし)

Figure 2. Probability of Survival From Randomization to Day 90



| No. at risk | | | | | | | | |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Face mask | 39 | 20 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 17 |
| Helmet | 44 | 33 | 31 | 29 | 29 | 29 | 29 | 29 |

- 90日死亡率はHelmet群で有意に低かった
- ACPACHE IIスコアで調整を行った死亡率もHelmet群で有意に低かった
(HR, 0.51; 95% CI, 0.23-0.99; P=.047)

Summary Of Result

- 挿管率はHelmet群で有意に低かった
(Face mask群61.5% VS Helmet群18.2%)
- 人工呼吸器日数、ICU滞在日数、90日死亡率もHelmet群で有意に少なかった
- Helmet型NPPVの移行で有意に頻呼吸の改善を認めた
- NPPV失敗の原因としてはFace mask群で呼吸不全が最も多く、Helmet群で神経学的所見の悪化に伴うものが多かった

Discussion

- 介入当初から2群に割り付けず、まずFace mask型NPPVを8時間継続とした理由は、短期間でNPPVを離脱できる患者群を除き、挿管が必要となる可能性のある患者群をエントリーさせるため
- Helmet型ではエアリークが少ないためFace mask型より高いPEEPをかけることができた。また高流量酸素投与で、酸素化の改善とCO₂の再呼吸を予防できたため、挿管率が低かった？

Discussion

- Face mask群での挿管率や死亡率が高い
→APACHE II スコアが高い患者群での検討であったため。先行研究はより軽症のARDSで検討されており、今回の結果は妥当であった
- Fratらの研究ではNIVでの挿管率は50%であったが、症例の背景のSAPS IIスコアは24-27であり死亡率は5.8-7.9%とより軽症例での検討であった
N Engl J Med. 2015;372(23):2185-2196
- Lemialeらの研究では免疫不全患者の呼吸不全に対してNIVを使用した時の28日の死亡率24%であるが、SOFAスコアは5点であった

JAMA. 2015;314(16):1711-1719

Limitation

- Helmet型NPPVはヘルメット内容積が大きいので常に高流量酸素投与を行わないと、CO₂の再吸収や、呼吸器との同期不全を起こすことがある
- Helmet型NPPVはまだ臨床で浸透していないので、医師・コメディカルのトレーニングが必要
- 二重盲検化が不可能であった
- 単施設研究であった
- 死亡率に有意差があったので早い段階で、検討を終了している

当院での見解

- そもそもARDSに対してのNPPVはガイドラインでは推奨されていないのに積極的な導入をしてよいか疑問
- 2群に割りつけ前に8時間NPPVを継続としているが、8時間継続した根拠が不明である
- 導入時にNPPVを開始した657例中、8時間持たなかった患者は456例（69%）で除外されている
- 導入時から検討した場合は結果が変わった可能性

当院での見解₂

- NPPVの₁回換気量が不明
→Helmet型でVt6ml/kgの呼吸管理が行えていたか？
- 当院での採用がない
→Helmet型のNPPV、人工呼吸器は日本で入手可能ではあるので、導入しようと思えば可能
→使用経験はない
- 単施設研究であり、症例数も少ないので積極的にHelmet型NPPVを導入するかは多施設研究を待ってからがよいであろう