

再挿管高リスク患者の抜管後 High-Flow Nasal Cannula

2016.11.8

東京ベイ・浦安市川医療センター

三反田 拓志

本日の論文

JAMA | **Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients A Randomized Clinical Trial

Gonzalo Hernández, MD, PhD; Concepción Vaquero, MD; Laura Colinas, MD; Rafael Cuenca, MD; Paloma González, MD; Alfonso Canabal, MD, PhD; Susana Sanchez, MD; Maria Luisa Rodriguez, MD; Ana Villasclaras, MD; Rafael Fernández, MD, PhD

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):2185-96

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):1538-48

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):323-9

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

以前のJC (2016. 5. 17)

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

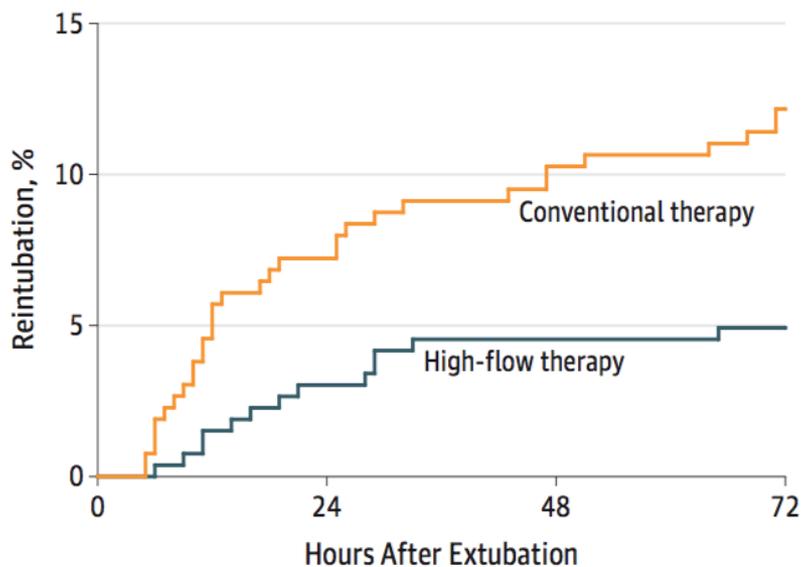
Gonzalo Hernández, MD, PhD; Concepción Vaquero, MD; Paloma González, MD; Carles Subira, MD; Fernando Frutos-Vivar, MD; Gemma Rialp, MD; Cesar Laborda, MD; Laura Colinas, MD; Rafael Cuenca, MD; Rafael Fernández, MD, PhD

JAMA. 2016;315(13):1354–1361.

筆頭著者は同一人物

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	0	24	48	72
Conventional therapy	263	244	236	231
High-flow therapy	264	256	252	251

HFNCは
リスクが低い患者で
再挿管を有意に下げる

再挿管を防ぐ **NNT 14**
(95%CI 8-40)

抜管後の呼吸不全

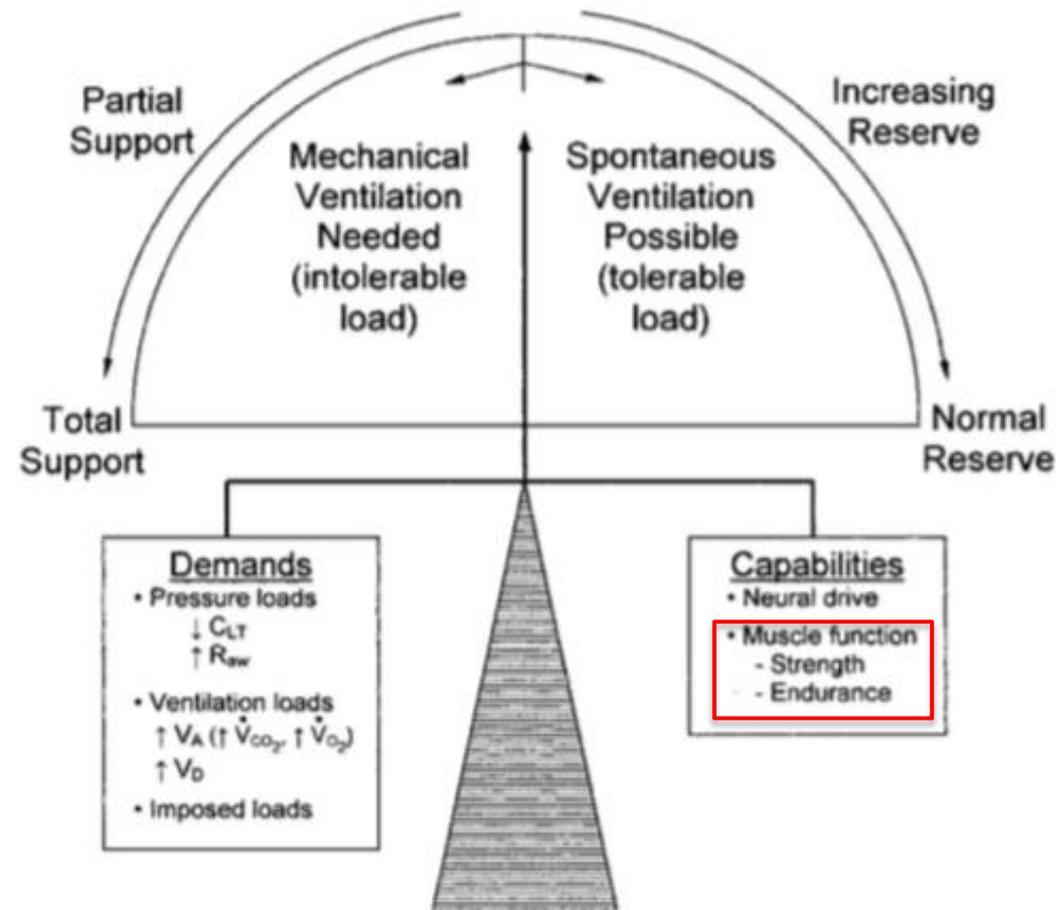


Fig. 1. The balance between respiratory loads and demands determine the need for mechanical ventilatory support. C_{LT} = compliance of the lungs and thorax. R_{aw} = airway resistance. V_A = alveolar ventilation. \dot{V}_{CO_2} = carbon dioxide production. \dot{V}_{O_2} = oxygen consumption. V_D = dead-space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

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



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Heart & Lung

journal homepage: www.heartandlung.org



The efficacy of noninvasive ventilation in managing postextubation respiratory failure: A meta-analysis

Changyang Lin, Dr, Huapeng Yu, MD*, Huizhen Fan, Dr, Zhongli Li, Dr

Department of Respiratory Disease, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, 253 Gongye Avenue, Guangzhou, Guangdong, China

Heart & Lung 43 (2014) 99e104

抜管後呼吸不全予防に対するNIVのメタ解析

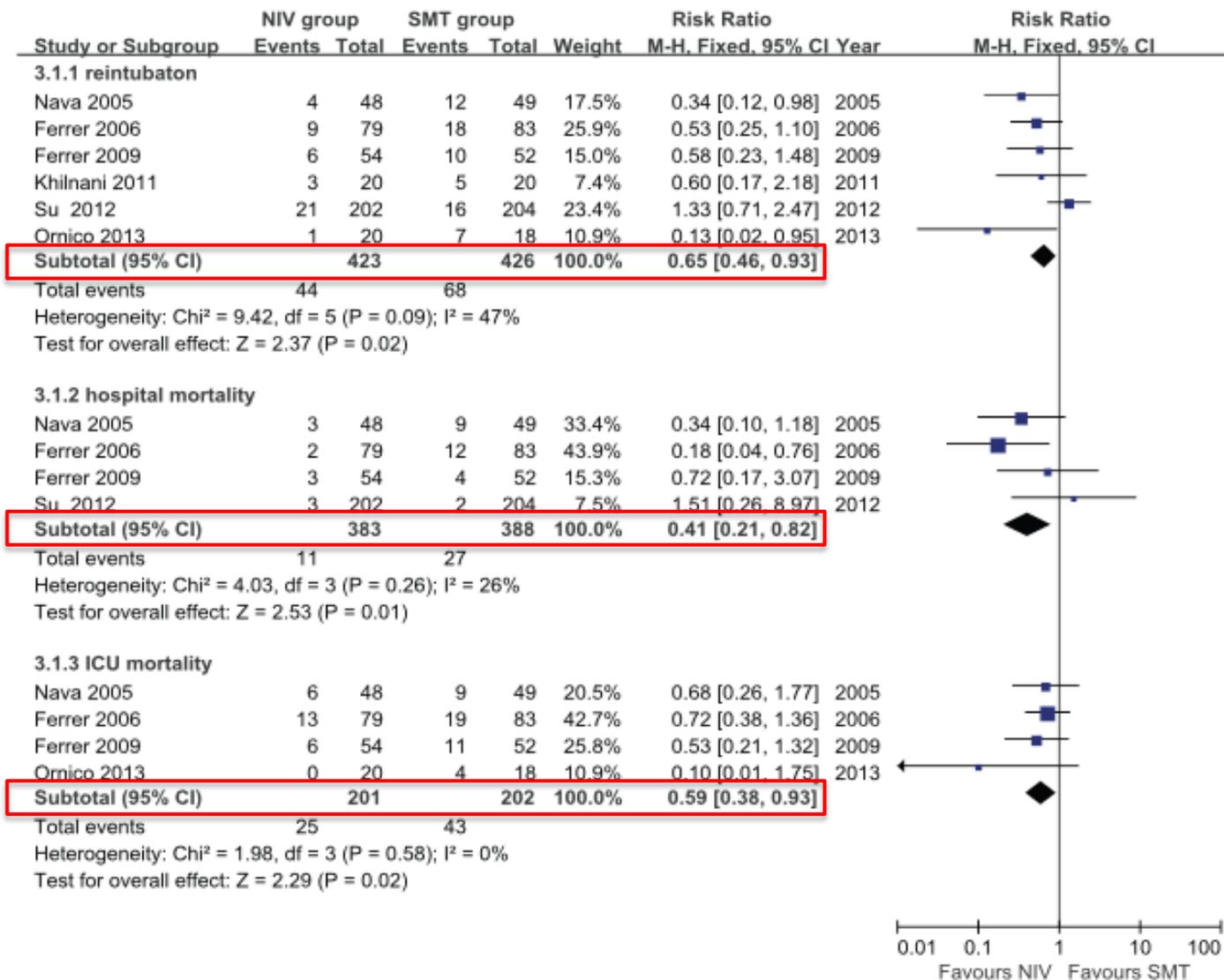


Fig. 5. Preventive use of NIV for patients who passed the SBT.

抜管が予定されSBTをクリアしている患者において

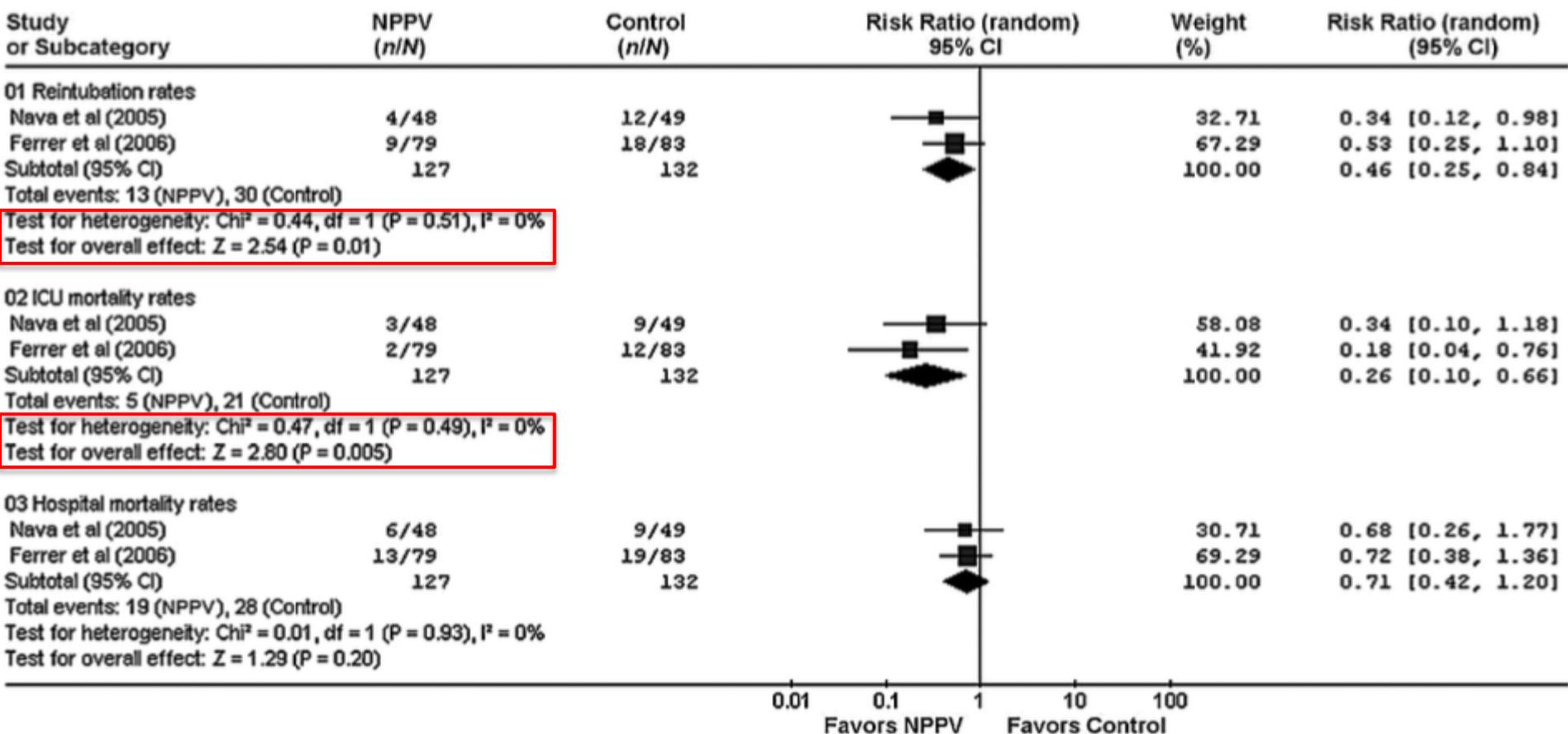
予防的NIVは再挿管率 ↓ ICU死亡率 ↓ 院内死亡率 ↓

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.

抜管後呼吸不全の危険因子がある患者における
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)

どんなリスクが含まれたか？

Early Noninvasive Ventilation Averts Extubation Failure in Patients at Risk

A Randomized Trial

Miquel Ferrer, Mauricio Valencia, Josep Maria Nicolas, Oscar Bernadich, Joan Ramon Badia, and Antoni Torres

Unitat de Cures Intensives i Intermèdies, Servei de Pneumologia, Institut Clínic del Tòrax; and Àrea de Vigilància Intensiva, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 164-170, 2006

- 1) 65歳以上
- 2) 挿管の原因が心不全
- 3) APACHE II スコアが抜管日に12を超える

JAMA | **Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients A Randomized Clinical Trial

Gonzalo Hernández, MD, PhD; Concepción Vaquero, MD; Laura Colinas, MD; Rafael Cuenca, MD; Paloma González, MD; Alfonso Canabal, MD, PhD; Susana Sanchez, MD; Maria Luisa Rodriguez, MD; Ana Villasclaras, MD; Rafael Fernández, MD, PhD

再挿管リスク患者が高い患者において
HFNCは従来のNIV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、3のICU
- 筆頭著者はFisher & Paykel社から旅費を受け取っている
- 前回の7施設の研究では、2つのICUがFisher & Paykel Healthcare社から酸素ブレンダーの提供を受けたが、今回の研究では提供を受けたICUは含まれていない

Patients

- 12時間以上人工呼吸器を使用し、抜管が予定された全ての成人患者が対象
- 以下のいずれかを満たせば、再挿管リスクが“高い”と判定
 - 65歳以上、人工呼吸器を装着した最大の理由が心不全、中等度以上のCOPD、抜管予定日のAPACHE II スコアが12以上、BMI30以上、喉頭浮腫の高リスクなどを含めて気道開存の問題がある、気道分泌に対処できない（十分な咳嗽反射がないか抜管8時間前までに吸引2回以上）、1回目のSBT失敗、合併症が2個を超える、人工呼吸器使用が7日以上
- 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：FiO₂ ≤ 40%、PEEP < 8cmH₂O、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（5γ未満）ドパミンのみ、脈拍が140/分未満、Hb > 8g/dl、体温 < 38°C、鎮静が不要、呼吸刺激がある、適切な自発咳嗽がある
- SBTはTピースまたはPS7cmH₂Oで30–120分
- 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

- 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
 - 温度は患者が熱さを訴えなければ37度
 - 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
- NIVの設定
 - フルフェイスマスクを使用
 - PS/PEEPは呼吸数25/分かつ十分なガス交換 (SaO₂ 92%かつpH7.35)を達成するように設定
 - FiO₂はSpO₂が最低92%を維持できるように調整
 - NIV受け入れのための鎮静は不可
 - NIV中止後はベンチュリーマスクによる酸素投与

Primary Outcome

72時間以内の再挿管と抜管後の呼吸不全

【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）

【抜管後呼吸不全の定義】

呼吸性アシドーシス（pH <7.35 でPaCO₂ >45 mmHg）、FiO₂ $>40\%$ でSpO₂ $<90\%$ もしくはPaO₂ <60 mmHg、呼吸数 >35 /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）

Secondary Outcome

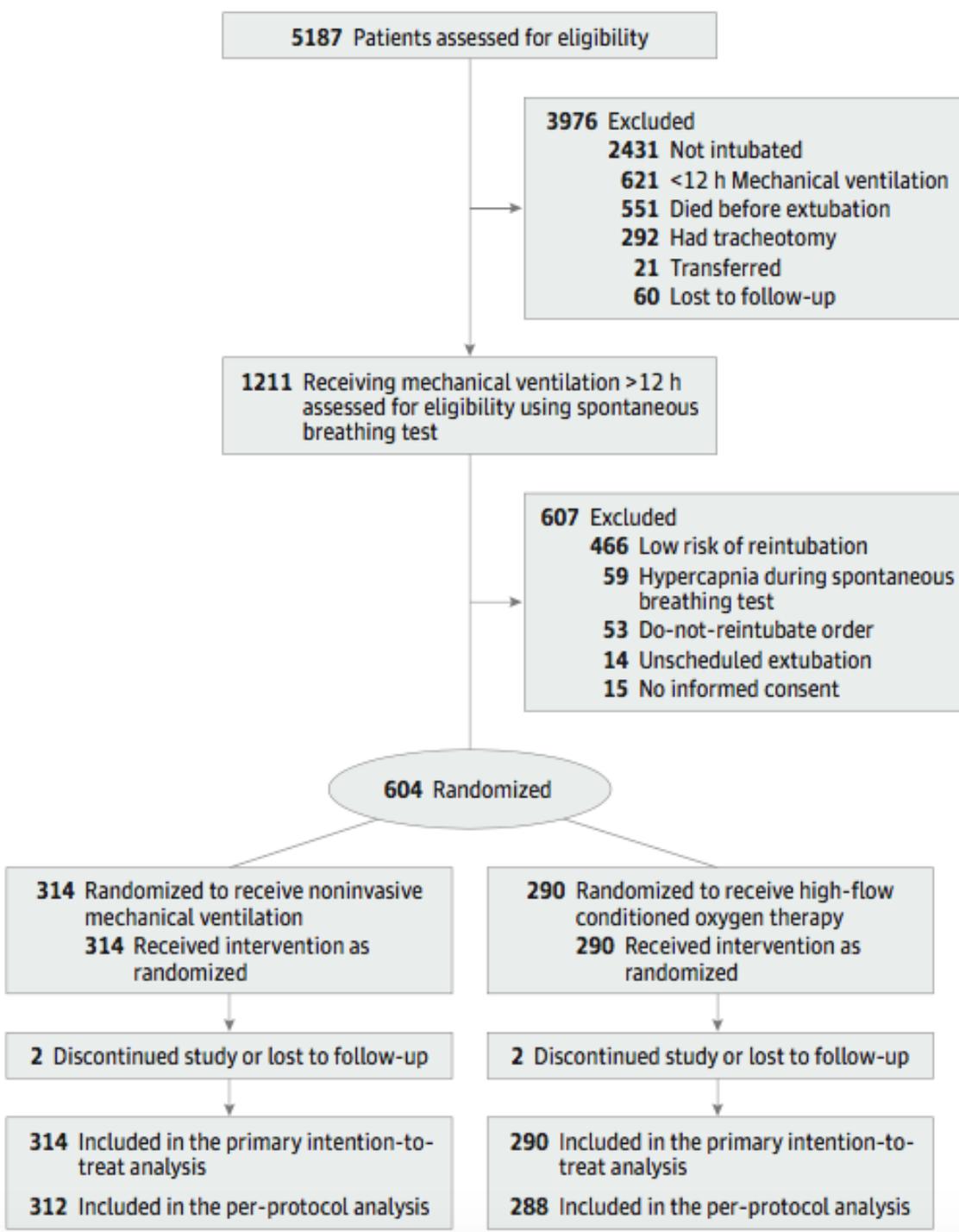
呼吸器感染症、Sepsis、多臓器不全、ICUおよび病院滞在期間と死亡率

可能であれば割付群で失敗した理由

(患者の快適さのために6時間以上の治療中断を必要としたか、鼻中隔や皮膚の損傷)

Statistical analysis

- 今回の研究では再挿管率を20–25%と推定
 - 先行研究では高リスク患者の抜管後のNIV使用で、再挿管率は9–32%
- 非劣性マージン10%、片側検定で95%CIを解析
- 検出力80%、最大脱落率を15%として1群につき300名と算出
- 非劣性の解析はPer-Protocol解析とITT解析を使用



Results

1121名が12時間以上の人工呼吸器

604名が無作為化

314名がNIV群

290名がHFNC群

各群2名が脱落

Table 1. Patient Baseline Characteristics

	No. (%)	
	Noninvasive Mechanical Ventilation (n = 314)	High-Flow Conditioned Oxygen Therapy (n = 290)
Age, mean (SD), y	64.4 (15.8)	64.6 (15.4)
Men	202 (64.3)	186 (64.1)
APACHE II, median (IQR) ^a		
ICU admission	16 (14-21)	16 (13.8-22)
Extubation	10 (8-12)	11 (8-12)
Length of MV before extubation, median (IQR), d	4 (2-8)	4 (2-9)
Comorbidities ^b		
Body mass index >25 ^c	74 (23.6)	74 (25.5)
Arterial hypertension	176 (56.1)	165 (56.9)
Heart disease	102 (32.5)	94 (32.4)
Neurologic disease	73 (23.2)	83 (28.6)
COPD	70 (22.3)	54 (18.6)
Other respiratory disease	0	88 (30.3)
Diabetes mellitus	90 (28.7)	89 (30.7)
Cancer	65 (20.7)	48 (16.6)
Vascular disease	22 (7)	21 (7.2)
Renal failure	37 (11.8)	42 (14.5)
Hepatic disease	29 (9.2)	31 (10.7)
Other comorbid conditions	38 (12.1)	43 (14.8)
High-risk factors for reintubation		
>65 y	182 (58)	166 (57.2)
Heart failure as the primary indication for MV	31 (9.9)	16 (5.5)
COPD	65 (20.7)	51 (17.6)
APACHE II >12 on extubation day ^a	128 (40.8)	131 (45.2)
Body mass index >30 ^c	62 (19.7)	63 (21.7)
Airway patency problems	10 (3.2)	7 (2.4)
Inability to deal with respiratory secretions	66 (21)	66 (22.8)
Difficult or prolonged weaning ^d	87 (27.7)	73 (25.2)
≥2 Comorbidities	218 (69.4)	204 (70.3)
Prolonged mechanical ventilation	120 (38.2)	101 (34.8)

平均年齢はやや若い
APACHE2は両群16点

高リスクとして多いのが

- ・合併症2つ以上
- ・年齢
- ・APACHE2が12点以上

心不全はHFNC群で低い (5.5% vs 9.9%)

High-risk factors, median (IQR), No.	3 (2-4)	3 (2-4)
Diagnosis at admission ^a		
Medical	186 (59.2)	154 (53.1)
Respiratory primary failure	121 (38.5)	98 (33.8)
ARDS ^f	26 (8.3)	27 (9.3)
Respiratory infection	48 (15.3)	37 (12.8)
Exacerbated COPD	33 (10.5)	15 (5.2)
Airway patency problem	6 (1.9)	7 (2.4)
Other	8 (2.5)	12 (4.1)
Nonrespiratory primary failure	65 (20.7)	56 (19.3)
Cardiologic	51 (16.2)	39 (13.4)
Neurologic	6 (1.9)	11 (3.8)
Other	8 (2.5)	6 (2.1)
Trauma	33 (10.5)	19 (6.6)
Traumatic brain injury	18 (5.7)	10 (3.4)
Surgical	105 (33.4)	127 (43.8)
Scheduled	15 (4.8)	27 (9.3)

内科患者が6割
術後患者が3割

呼吸不全が3割
ARDSは8-9%
COPD増悪はNIV群
で多い (10 vs
5%)

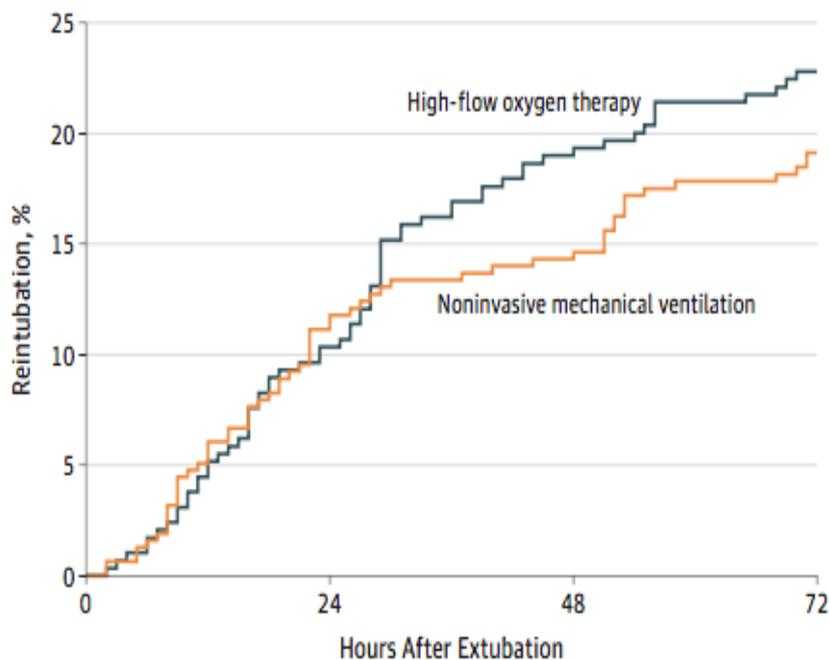
	No. (%)	
	Noninvasive Mechanical Ventilation (n = 314)	High-Flow Conditioned Oxygen Therapy (n = 290)
Type of surgery		
Vascular	5 (1.6)	2 (0.7)
Trauma	3 (0.9)	4 (1.4)
Thoracic	2 (0.6)	3 (1)
Abdominal	44 (14)	63 (21.7)
Facial	1 (0.3)	4 (1.4)
Neurosurgery	39 (12.4)	41 (14.1)
Other	12 (3.8)	5 (1.7)
>1 type	6 (1.9)	5 (1.7)
Baseline physiologic variables from spontaneous breathing trial prior to extubation, mean (SD)		
Pao ₂ :Fio ₂ , mm Hg	194 (37)	191 (34)
Paco ₂ , mm Hg	39 (3.2)	41 (2.2)
Arterial pH	7.4 (0.2)	7.39 (0.3)

術後患者はHFNC群で高い (43.8% vs 33.4%)

Table 2. Primary and Secondary Outcomes

	No. (%)		Difference Between Groups (95% CI) ^a
	Noninvasive Mechanical Ventilation (n = 314)	High-Flow Conditioned Oxygen Therapy (n = 290)	
Primary outcome			
All-cause reintubation ^b	60 (19.1)	66 (22.8)	-3.7 (-9.1 to ∞) ^c
Postextubation respiratory failure ^b	125 (39.8)	78 (26.9)	12.9 (6.6 to ∞) ^c

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



No. at risk	0	24	48	72
High-flow oxygen therapy	290	260	234	223
Noninvasive mechanical ventilation	314	279	269	253

Primary outcome
再挿管に関して
NIVと比較して非劣性
(非劣性マージンは10%)

Kaplan-Meier解析では
時間経過で再挿管率が上昇
HFNCでは0~24時間は変わらないが、それ以降は上昇
NIVでは24時間以降は、HFNC
と比較して鈍い

Table 2. Primary and Secondary Outcomes

	No. (%)		Difference Between Groups (95% CI) ^a
	Noninvasive Mechanical Ventilation (n = 314)	High-Flow Conditioned Oxygen Therapy (n = 290)	
Secondary Outcomes			
Causes of postextubation respiratory failure			<i>P</i> = .89 ^d
Respiratory acidosis ^e	21 (6.7)	11 (3.8)	
Hypoxia ^f	19 (6.1)	12 (4.1)	
Unbearable dyspnea	26 (8.3)	21 (7.2)	
Decreased level of consciousness	7 (2.2)	4 (1.4)	
Inability to clear secretions	52 (16.6)	30 (10.3)	
Causes for reintubation			<i>P</i> = .28 ^d
Cardiorespiratory arrest	3 (1)	3 (1)	
Agitation	1 (0.3)	3 (1)	
Inability to clear secretions	20 (6.4)	13 (4.5)	
Hemodynamic impairment ^g	10 (3.2)	14 (4.8)	
Persistent postextubation respiratory failure ^f	16 (5.1)	16 (5.5)	
Nonrespiratory causes for reintubation			
Surgery	4 (1.3)	2 (0.7)	
Low level of consciousness ^h	6 (1.9)	15 (5.2)	
Adverse events ⁱ			<i>P</i> < .001
Sepsis	4 (1.3)	6 (2.1)	-0.8 (-3.3 to 1.5) ^{d,j}
Multiorgan failure	5 (1.6)	5 (1.7)	-0.1 (-2.6 to 2.2) ^{d,j}
Respiratory infection	34 (10.8)	23 (7.9)	2.9 (-1.8 to 7.6) ^j
Ventilator-associated tracheobronchitis	18 (5.7)	11 (3.8)	1.9 (-1.6 to 5.5) ^j
Ventilator-associated pneumonia	17 (5.4)	12 (4.1)	1.3 (-2.3 to 4.8) ^j
Time to reintubation, median (IQR), h	21.5 (10 to 47)	26.5 (14 to 39)	-5 (-34 to 24) ^{i,k}
ICU length of stay, median (IQR), d	4 (2 to 9)	3 (2 to 7)	1 (-0.1 to 2.1) ^{k,l}
Hospital length of stay, median (IQR), d	26 (16 to 37)	23 (14 to 46)	3 (-6.8 to -0.8) ^{k,l}
Mortality			
ICU	18 (5.7)	19 (6.6)	-0.8 (-4.9 to 3.1) ^j
Hospital	56 (17.8)	59 (20.3)	-2.5 (-8.8 to 3.8) ^{d,j}

抜管後の呼吸不全の理由、再挿管の理由については両群で変わりなし

再挿管までの時間は両群で著明な差はない

ICU滞在はHFNC群でやや短い

有害事象の発生なし

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

	Noninvasive Mechanical Ventilation (n = 314)	High-Flow Conditioned Oxygen Therapy (n = 290)	Difference Between Groups (95% CI) ^a
Exploratory outcomes, No. (%)			
Respiratory-caused reintubation	50 (15.9)	49 (16.9)	1 (-4.9 to 6.9)
Physiologic variables			
FiO ₂ 12 h postextubation, median (IQR)	40 (35 to 50)	35 (30 to 40)	5 (-1.7 to 8.3) ^b
Gas-flow 12 h postextubation, mean (SD), L/min		50 (5)	
Length of NIV, median (IQR), h	14 (8-23)		
PaO ₂ :FiO ₂ , mean (SD), mm Hg ^c	104 (32)	99 (2)	P = .83 ^b
Paco ₂ , mean (SD), mm Hg ^c	47 (2.8)	46 (3.1)	P = .67 ^b
Arterial pH, mean (SD) ^c	7.37 (0.03)	7.38 (0.05)	P = .57 ^b

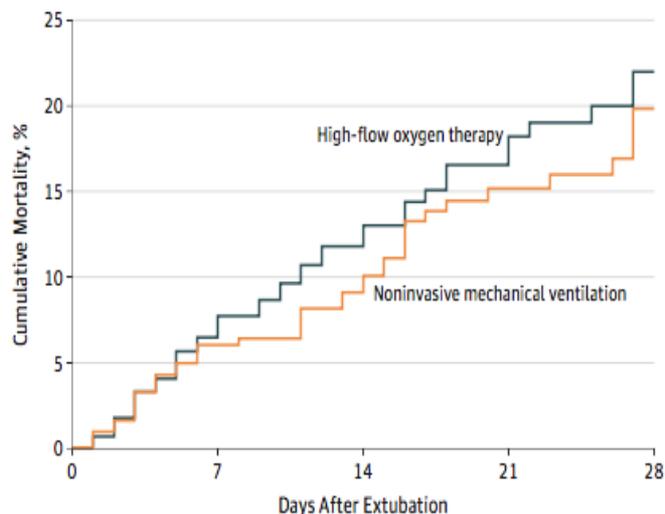
Abbreviations: IQR, interquartile range; NIV, noninvasive mechanical ventilation.

^a Data are expressed as difference (95% CI) except as otherwise indicated.

^b Mann-Whitney *U* test.

^c Analysis including postextubation respiratory failure and reintubated patients only.

Figure 3. Kaplan-Meier Analysis of Time From Extubation to Death



No. at risk	0	7	14	21	28
High-flow oxygen therapy	282	223	144	101	78
Noninvasive mechanical ventilation	309	261	187	112	79

Patients censored in the first 24 hours are not included.

探索的アウトカムは両群同等
生理学的変数も有意差なし

Secondary outcomeの
抜管後、院内死亡は
両群差なし

17.8% vs 20.3%
差-2.5 (95% -8.8 to 3.8)

Discussion

- 抜管後の呼吸不全率は先行研究と同等だが、NIV群でわずかに高い(19%vs11-16%)
 - プロトコルが24時間で終了となっているため
 - NIV使用時の鎮静薬を使用しなかったため
 - NIVの使用時間が短い(IQR 8-23hr)
 - 再挿管リスク因子が多い
 - 先行研究ではNIV/HFNCを使用していると臨床医が再挿管を引き伸ばす
- HFNC/NIV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
 - HFNCが24時間までしか使えない環境
 - HFNCをより長く使えば、アウトカムを改善させる報告がある

Discussion

- これまでの研究ではNIV/HFNCを使用することで、再挿管が遅れて死亡増加やアウトカムが悪化する懸念があった
 - 今回は再挿管までの時間に有意差なし
 - 24時間で通常酸素投与に変えていることも考えると、いずれの予防的使用も安全であること示唆している
- 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
- 高二酸化炭素血症のマネジメントにおいてHFNCの役割は未だ不明
 - 今回の試験では死腔を洗い流す以外の何らかの役割を果たしていそう

Limitation

- 再挿管高リスク患者の選択基準
 - 前向きに抜管失敗モデルの外的妥当性を検討した研究がない
 - 前向きの研究では咳嗽力、人工呼吸器装着時間、心機能低下がリスクという報告はある
- 非劣性試験のデザイン
 - 比較対象としてNIVを使用
 - 非劣性マージンの設定（片側検定である）
- 臨床医は盲検化されていない
 - 統計家は盲検化されている

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%

設定酸素濃度 40%

40L/min 10,368円/day

50L/min 12,960円/day

60L/min 15,552円/day

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

プリセット スワンガンツカテーター：45000円

Conclusion

再挿管リスクが高い患者で
再挿管および抜管後の呼吸不全の点で
HFNCは
NIVに非劣性であった

私見

- 抜管後の選択肢が増えるという点は良い
- しかし、COPDや心不全などNIVの有用性が証明されている患者群ではあえて抜管後にHFNCを最初に用いる必要性は感じない
- NIVの忍容性が悪そうな患者では試す価値はあると思われる