



# 抜管後呼吸不全予防における NIVの有用性

Journal Club 2017/06/27

Kosuke Ishizuka PGY-2

Nerima hikarigaoka hospital

# 本日の論文

*Intensive Care Med*

DOI 10.1007/s00134-017-4785-1

ORIGINAL



## Intermittent noninvasive ventilation after extubation in patients with chronic respiratory disorders: a multicenter randomized controlled trial (VHYPER)

Frédéric Vargas<sup>1,2\*</sup> , Marc Clavel<sup>3</sup>, Pascale Sanchez-Verlan<sup>4</sup>, Sylvain Garnier<sup>5</sup>, Alexandre Boyer<sup>1</sup>, Hoang-Nam Bui<sup>1</sup>, Benjamin Clouzeau<sup>1</sup>, Charline Sazio<sup>1</sup>, Aissa Kerchache<sup>6</sup>, Olivier Guisset<sup>7</sup>, Antoine Benard<sup>8</sup>, Julien Asselineau<sup>8</sup>, Bernard Gauche<sup>9</sup>, Didier Gruson<sup>1</sup>, Stein Silva<sup>4,10</sup>, Philippe Vignon<sup>3</sup> and Gilles Hilbert<sup>1,2</sup>

# Introduction

# 抜管後NIV使用の背景について

- 合併症リスク・致死率は呼吸器管理期間の延長とともに増加し、ヘルスケアのコストも増加する

(Crit Care Med.2005;33(6):1266-1271)

- 抜管可能であるのに遅れることにより、肺炎リスク上昇、ICU滞在期間と入院期間が延長する

(AM J Respir Crit Care Med. 2000;161(5):1530-1536)

- 再挿管患者は合併症リスク、入院期間、死亡率が上昇する

(Chest. 1997;112(1):186-192)

抜管が遅れること、再挿管されることの害

# NIV (Non-Invasive Ventilation)

- マスクにより陽圧換気を行う管理法であり、挿管に伴うリスクを回避する

- 換気補助
- PEEPの適用
- 高濃度酸素投与
- 呼吸筋疲労の回復
- 機能的残気量と吸気量の増加による排痰促進



(INTENSIVIST.2012;4(4):697-701)

# 抜管後のNIVの適応

- ①抜管後呼吸不全の管理
- ②抜管後呼吸不全の予防
- ③SBT失敗症例に対するウィーニング

(INTENSIVIST.2012;4(4):697-701)

NIVには抜管後呼吸不全に対する予防効果  
はあるのか？

## Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients.

Nava S<sup>1</sup>, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, Beltrame F, Navalesi P.

- P：48時間以上人工呼吸器管理が施行され、抜管後呼吸不全の危険性が高い患者 n=97
- I：抜管後48時間に1日8時間以上NIVを施行する群 n=48
- C：標準的内科治療による非予防群 n=49
- O：標準化された基準に基づいた再挿管率

### Result

NIV群4/48人VS 非予防群12/49人 ( $p = 0.027$ )

NIV群は再挿管率を低下させ、ICU内死亡率も低下(-10%、 $p < 0.01$ )

## **Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial.**

Ferrer M<sup>1</sup>, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A.

- P : SBTに成功したが抜管後呼吸不全の可能性が高い患者 n=162
- I : 抜管後24時間のNIV施行群 n=79
- C : 酸素投与を含む非予防群 n=83
- O : 抜管後72時間以内の呼吸不全発症率

### Result

NIV群16% VS 非予防群33% ( $p = 0.029$ )

ICU内死亡率減少 : NIV群3% VS 非予防群14% ( $p = 0.015$ )

しかし90日死亡率では有意差を認めなかった

# 抜管後呼吸不全リスクの高い群とは

- 年齢**65**歳以上
- 挿管の原因が心不全
- 抜管時の**APACHE II** スコアが**12**点以上

(Am J Respir Crit Care Med. 2006 15;173(2):164-170.)

## Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial.

Ferrer M<sup>1</sup>, Sellarés J, Valencia M, Carrillo A, Gonzalez G, Badia JR, Nicolas JM, Torres A.

- P : 48時間以上挿管され、SBTに成功するも SBT中に高CO<sub>2</sub>血症を認めた慢性呼吸不全患者 n=106
- I : 抜管後24時間NIVを施行する群 n=54
- C : 酸素投与を含む非予防群 n=52
- O : 抜管後72時間以内の呼吸不全発症率

### Result

NIV群15% VS 非予防群48% ( $p < 0.0001$ )

90日死亡率がNIV群で有意に低下した ( $p = 0.0146$ )

## Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial.

Su CL<sup>1</sup>, Chiang LL, Yang SH, Lin HI, Cheng KC, Huang YC, Wu CP.

### ⊕ Author information

- P：48時間以上人工呼吸管理が施行され、2時間のSBTに成功した患者 n=406
- I：抜管後12時間以上NIVを施行した群 n=202
- C：酸素投与を含む非予防群 n=204
- O：72時間以内の再挿管率

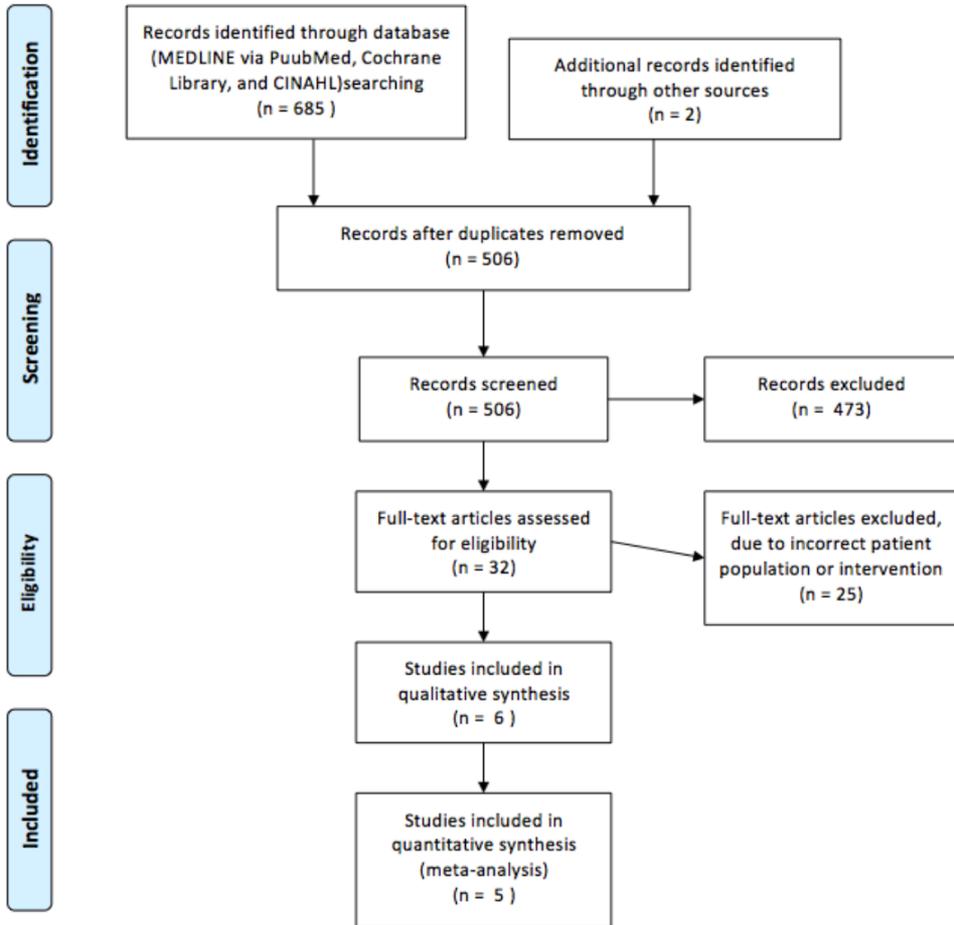
## Result

抜管失敗率、ICU内死亡率、院内死亡率に有意差なし

危険因子の考慮なしに予防的NIVを施行することの有効性に関しては否定的な結果が得られた

# 抜管後呼吸不全に対する NIVの予防のメタ解析

# 抜管後呼吸不全に対するNIVの予防のメタ解析

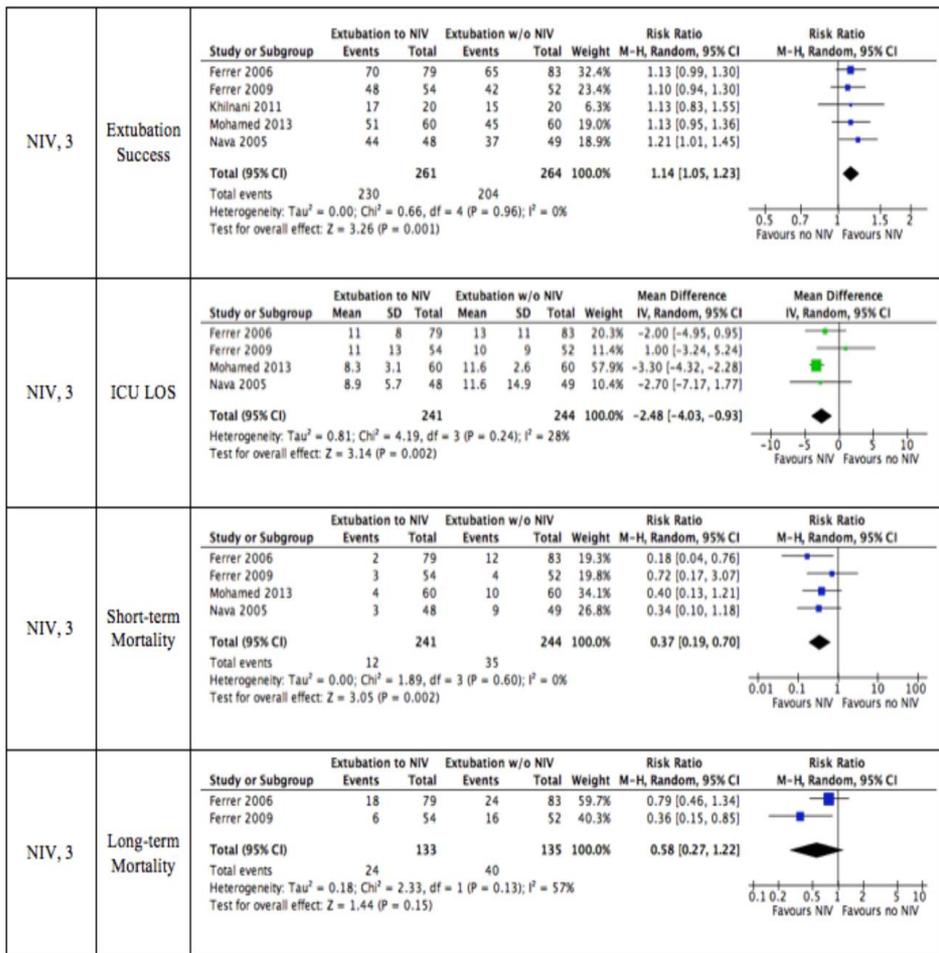


- 5件のRCTを採用

- 抜管失敗リスク患者の定義は、trialごとに異なる  
(SBT1回以上失敗、抜管後PaCo2>45, 咳嗽弱い、65歳以上、原疾患の重症度等)

(CHEST2017;151(1):166-180 eFig-3)

# 抜管後呼吸不全に対するNIVの予防のメタ解析



- NIV使用が好まれた (RR1.14, 95%CI1.05-1.23)
- ICU滞在期間と短期死亡率は、NIV群の方が、非予防群よりも良かった (滞在-2.48days, 95%CI -4.03-0.93、死亡率RR0.37, 95%CI 0.19-0.70)
- 長期死亡率がNIV群の方が低かった (RR0.58, 95%CI 0.27-1.22)

(CHEST2017;151(1):166-180 eFig-3)

# 先行研究の問題点

- それぞれの研究において**抜管後呼吸不全の危険因子**が異なる点
- それぞれの研究に**少数の施設**しか参加していない点
- 盲検が不可能である点
- 出版バイアスの可能性がある点
- **施設ごとの熟達度**によりNIVの効果が変わる点

(Intensive Care Med. 2003 ;29:419-425.)

赤字の3項目については解消が可能

# NIVには抜管後呼吸不全に対する 予防効果はあるのか？ まとめ

NIV使用による鼻梁の損傷や潰瘍形成は懸念されるが、  
抜管後呼吸不全の危険性が高いと判断された症例には、  
予防的NIVを施行するのが良いと考えられた

- ただし、delayed intubationを防ぐ仕組みとして、再挿管の基準の設定が必須となることに留意する
- Ferrerらの2つの報告では、再挿管までの判断の時間を4時間と設定されていた

(Am J Respir Crit Care Med. 2006 15;173(2):164-170.)  
(Lancet. 2009;374 :1082-1088.)

# 抜管後の予防的NIV使用 における疑問

- これまで効果が報告されている研究は、抜管後から**24時間**連続使用した場合
- 間欠的に使用する意味はあるのか？
- 間欠的に使用しても効果があるのであれば、忍容性が悪くても使用できるかもしれないし、経口摂取もできるかもしれない

# 本日の論文

# 本日の論文

*Intensive Care Med*

DOI 10.1007/s00134-017-4785-1

ORIGINAL



## Intermittent noninvasive ventilation after extubation in patients with chronic respiratory disorders: a multicenter randomized controlled trial (VHYPER)

Frédéric Vargas<sup>1,2\*</sup> , Marc Clavel<sup>3</sup>, Pascale Sanchez-Verlan<sup>4</sup>, Sylvain Garnier<sup>5</sup>, Alexandre Boyer<sup>1</sup>, Hoang-Nam Bui<sup>1</sup>, Benjamin Clouzeau<sup>1</sup>, Charline Sazio<sup>1</sup>, Aissa Kerchache<sup>6</sup>, Olivier Guisset<sup>7</sup>, Antoine Benard<sup>8</sup>, Julien Asselineau<sup>8</sup>, Bernard Gauche<sup>9</sup>, Didier Gruson<sup>1</sup>, Stein Silva<sup>4,10</sup>, Philippe Vignon<sup>3</sup> and Gilles Hilbert<sup>1,2</sup>

# PICO

- P：48時間以上挿管され、SBTに成功するも慢性呼吸器疾患を有し高CO<sub>2</sub>血症になっている患者 n=144
- I：抜管後48時間間欠的にNIVを使用した群 n=72
- C：酸素投与を含む非予防群 n=72
- O：抜管後48時間以内の呼吸不全発症率

# Methods

- 対象：フランスの6つの病院のICUに入院していた144名の患者
- 登録期間：2010年1月～2011年6月
- 観察期間：90日
- 前向き無作為化多施設共同研究

# Inclusion criteria

- 少なくとも48時間挿管され、**SBTに成功**した患者
- **慢性呼吸器疾患を有する患者**
  - COPD患者
  - 喫煙歴があり、呼吸困難などの症状を有する患者
  - 肺機能検査で異常を認めた多喫煙歴のある患者
  - 気管支拡張症の既往
  - 肺結核後遺症を有する患者
  - 胸郭の変形や肥満のため拘束性換気障害を有する患者
- **SBT中にPaCO<sub>2</sub>>45mmHg**を示した患者
- 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た

# Exclusion criteria

- 顔面または頭蓋の外傷ないし手術
- 気管切開術後
- 最近の胃、口、食道手術
- 不十分な咳嗽と多量の気管分泌物
- 活動性の上部消化管出血
- 在宅NIV患者
- 理解力がない、もしくは研究の指示に従う意思がなく、非協力的な状態
- ICUにて積極的な治療を受けないことを事前に意思表示していた

# Intervention

- 以下の基準を満たした場合、**SBT**を施行
  - 急性呼吸不全の根本的な原因の改善あるいは消失
  - 動脈血の低酸素血症の補正ができている  
( $FiO_2 \leq 0.4$ 、 $PEEP \leq 5\text{cmH}_2\text{O}$ で  
 $PaO_2 \geq 60\text{mmHg}$ )
  - 発熱( $\geq 38^\circ\text{C}$ )ないし低体温( $\leq 35^\circ\text{C}$ )がない
  - $Hb \geq 7\text{g/dl}$
  - 血行動態が安定している
  - 意識清明でコミュニケーションがとれる

# Intervention[SBTの定義]

- 以下の基準のうち1つが存在し持続する場合をSBT失敗と定義した
  - 頻呼吸(呼吸数  $\geq 35/\text{min}$ )または呼吸数についてベースラインからの50%以上増加
  - SaO<sub>2</sub>のベースラインからの5%以上減少
  - FiO<sub>2</sub>  $\geq 0.4$ でPaO<sub>2</sub>  $\leq 60\%$ またはpH  $\leq 7.35$
  - 心拍数：20%以上の上昇
  - 収縮期血圧：20%以上の上昇
  - 意識レベル低下、興奮、発汗、傾眠
  - 呼吸筋補助、呼吸の仕事量増加を示唆する臨床徴候がある(呼吸補助筋の使用、腹部の奇異性運動、肋間隙の退縮など)
- 30-120分でSBT失敗の徴候が見られなかった患者に対して、無作為割り付けを行い90日間フォローアップを行った

# Intervention[介入内容 NIV設定]

- 介入群には以下の治療を行った
  - 呼吸療法士及び看護師によって非予防群と同様のケアを受けた
  - NIVは連続的に施行せず**3時間おきに1時間使用され、最低30分換気時間を保つ**ように設定された
  - プロトコルに従って施行され、**1日につき最低6時間換気時間**を保つよう設定された
  - 換気モードは、**PEEPを加えたPSV**または**BiPAP**モードが使用された
  - 吸気圧は予測体重の**6-8ml/kgの1回換気量を維持**するように、**PEEPは4-10cmH<sub>2</sub>O**,吸気トリガーは**200msの立ち上がり時間**となるように設定、**サイクルオフの基準はピーク吸気流量の40%**、**FiO<sub>2</sub>はSaO<sub>2</sub> ≥ 90%**となるように設定された
  - マスクはフェイスマスクが使用された
  - 抜管後**48時間**を限度としてできるだけ**NIV**を使用した。その後、**NIV**から離脱し、必要な間従来通りの酸素療法がなされた

# Comparison

- 抜管後に従来通りの酸素投与による治療を行った
- $\text{FiO}_2$ については、 $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ を維持するように調整
- ICU滞在の間は、看護師及び呼吸療法士によって介入群と同じケアを受けた

# Intervention & Comparison[呼吸不全]

- 抜管後30分-72h以内に、下記の項目のうち少なくとも2つ以上が存在する場合を呼吸不全と定義
  - 頻呼吸(呼吸数  $\geq 35/\text{min}$ )または徐呼吸(呼吸数  $\leq 12/\text{min}$ )
  - 急性呼吸不全の徴候(チアノーゼ、発汗、呼吸補助筋の使用、腹部の奇異性運動、意識レベルの低下など)
  - 呼吸性アシドーシス  $\text{pH} \leq 7.35$ かつSBTの時と比較して  $\text{PaCO}_2$  10%以上の増加
  - $\text{FiO}_2 \geq 0.5$ で  $\text{PaO}_2 \leq 60\text{mmHg}$ ないし  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$ 、 $\text{P/F} \leq 120$

# Intervention & Comparison

- 抜管後に呼吸不全をきたしたした場合、その原因を今まで公表されている定義にもとづいて以下のように分類した
  - 上気道閉塞
  - 誤嚥あるいは分泌物過剰
  - うっ血性心不全
  - 呼吸不全
  - 脳症

# Intervention & Comparison[再挿管基準]

- 次の臨床徴候のうちいずれかが発生した場合、即時に再挿管を試みた
  - 呼吸停止もしくは心停止
  - 呼吸一時的な停止に意識消失or空気を求めてあえぐ状態を伴う
  - 輸液と血管作動薬に対して反応しない、重度の血行力学的不安定性がある
  - 重度の不整脈または心拍数50/min未満で、意識状態の悪化を伴う
- また、以下のうち2つ以上を満たした場合も再挿管を試みた
  - 鎮静によってコントロールできない精神運動性の興奮またはNIV下での無効な換気
  - NIV下の急性呼吸不全の発生、持続または悪化（呼吸数が35 / minを超える、発汗、チアノーゼや呼吸補助金筋の使用、腹部の奇異性運動を伴う）
  - NIV下で $\text{pH} \leq 7.25$
  - NIV下で意識レベルの低下及び低酸素脳症スコアが3以上である
  - NIVで気道分泌液過多が続いている
  - その他の臓器不全の発症

# Intervention & Comparison

- どちらの治療グループの患者も、抜管後に呼吸不全の基準を満たすが再挿管の基準を満たさない場合、レスキュー治療としてNIVを使用した
- NIV群に割り付けられた患者では、レスキュー治療としてNIVの再導入及び抜管後48hまでNIVを継続して行った
- 即時の再挿管の基準に加え、NIVによるレスキュー治療を受けた患者において、最適な条件でNIVを使用しているにもかかわらず血液ガス(動脈血のpH、PaCO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>)の悪化あるいは頻呼吸が出現した場合、NIVは4h以上継続せずに再挿管を行った

# End Points

## Primary endpoint

- 抜管後48時間以内の呼吸不全発症率

## Secondary endpoint

- 再挿管率及び無作為化90日目までのICU死亡率及び死亡率

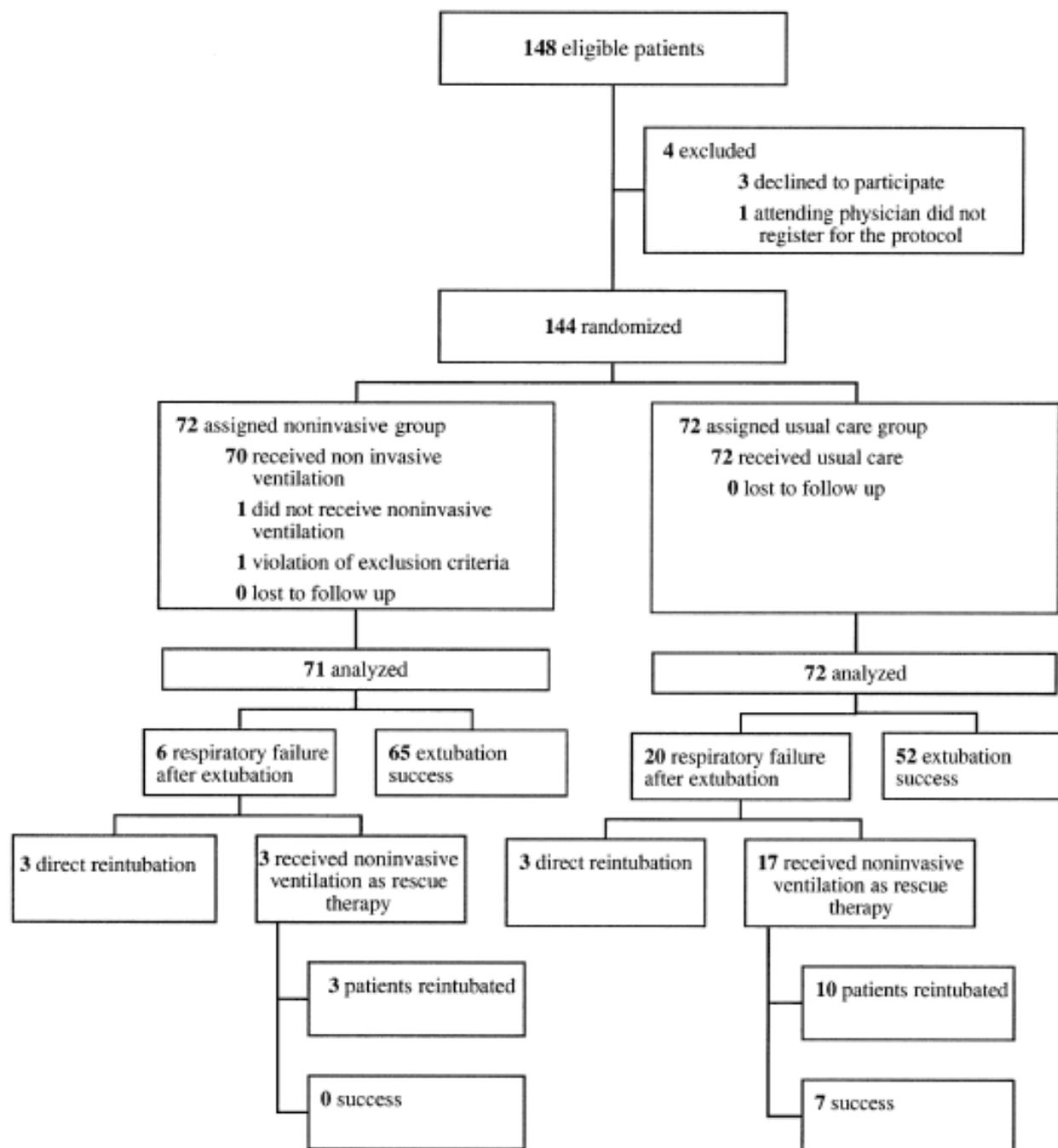
# Statistical Analysis

- 今回の研究では対照群における抜管後呼吸不全の発症率を**30%**と推定し、**NIV群**により呼吸不全が**10%**に減少すると仮定した (**先行研究の疫学に合致**)
- 検出力**80%**、両側 **5%**第**1**種過誤より**144**例と算出
- 症例数：**144**例（**NIV群72**例、**対照群72**例）
- 追跡率：**NIV群71/72**例（**98.6%**）、**対照群72/72**例（**100%**）と高く、**ITT**されている
- 割り付けは**Webベース**での集中ブロックランダム化を介して隠蔽化
- スポンサー：**COI(企業関与)**なし

# Statistical Analysis

- 解析：カイ二乗検定及びフィッシャー正確検定を使用
- 90日生存率に関しては生存分析におけるKaplan-Meier曲線を使用
- 2つの群間の生存曲線：ログランク検定
- 抜管後呼吸不全の予測因子：カイ二乗検定及びstudent t検定
- ロジスティック解析により多変量解析を施行

# Results



**Fig. 1** Enrollment, randomization, and follow-up of participants in the study

# Early and sequential noninvasive ventilation

- NIV群では1日目に8時間、2日目に6時間平均して施行
- 吸気圧が8-10cmH<sub>2</sub>O, PEEPが4-6cmH<sub>2</sub>Oと設定
- 平均空気漏れ量は1回換気量の17-23%
- NIVに対する忍用性は良好
- 合併症に関しては1人の患者のみがNIVの中断を必要としない中等度の皮膚障害を合併したのみ

# Baseline characteristics

Demographic and clinical data	Usual care group (n = 72)	NIV group (n = 71)
Age (years)	65 (57–75)	64 (55–73)
Sex (male)	49 (68.1)	42 (59.1)
SAPS II at ICU admission	45 (35–62)	46 (38–59)
APACHE II score upon entry into the study	12 (9–14)	11 (9–14)
Risk factors for respiratory failure after extubation upon entry into study		
Age >65 years	34 (47.2)	32 (45.1)
APACHE II > 12 (%)	32 (44.4)	28 (39.4)
Cardiac failure at admission (%)	8 (11.1)	9 (12.6)
Pa <sub>CO2</sub> > 45 mmHg on spontaneous breathing trial	20 (27.7)	26 (36.6)
Underlying diseases		
Chronic heart failure	21 (29.2)	12 (16.9)
Diabetes mellitus	24 (33.3)	19 (26.7)
Immunosuppression	5 (6.9)	2 (2.8)
Neoplasm	16 (22.2)	13 (18.3)
Liver cirrhosis	2 (2.8)	3 (4.2)
Chronic renal failure	7 (9.7)	4 (5.6)
Type of chronic respiratory disease		
Obstructive	40 (57.1)	38 (54.3)
Restrictive	6 (8.6)	8 (11.4)
Mixed	24 (34.3)	24 (34.3)
Unknown	2 (2.8)	1 (1.4)
Duration of invasive mechanical ventilation before inclusion	6 (4–11)	7 (5–11)
Causes of mechanical ventilation		
Exacerbation of chronic respiratory disorder	40 (55.5)	40 (56.3)
Pneumonia	20 (27.7)	22 (30.9)
Cardiac failure	8 (11.3)	9 (12.6)
Other	4 (5.6)	–
Arterial blood gases at randomization		
pH	7.43 (7.39–7.47)	7.43 (7.40–7.46)
Pa <sub>CO2</sub> , mmHg	41 (36–47)	43 (36–48)
Pa <sub>CO2</sub> /F <sub>I</sub> O <sub>2</sub> ratio, mmHg	197 (174–216)	198 (172–244)

2群間は一般的な臨床特性及び生理学的変数に関して概ね類似していた

しかし、非予防群の方がNIV群に比較してやや多くの基礎疾患を有していた

# Main End Points

Main outcomes	Usual care group (n = 72)	NIV group (n = 71)	p value
Respiratory failure during the first 48 h after extubation, n (%)	20 (27.8)	6 (8.5)	<b>0.0016</b>
Time elapsed from extubation to respiratory failure after extubation, n			
≤24 h	16	2	
[24–48 h]	4	4	
[48–72 h]	0	2	
>72 h	4	4	
All respiratory failure after extubation, n (%)	24 (33)	12 (17)	<b>0.01</b>

抜管後早期(48時間以内)の呼吸不全の発症率  
非予防群(27.8%)に比し、NIV群(8.5%)で有意に低下

抜管後すべての呼吸不全の発症率  
非予防群(33%)に比し、NIV群(17%)で有意に低下

# Main End Points

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value
Predictors of respiratory failure after extubation (n = 133 <sup>a</sup> )				
NIV group (ref: usual care)	0.24 (0.08–0.61)	<b>0.002</b>	0.22 (0.07–0.60)	<b>0.005</b>
Age (ref: ≤65 years)	2.11 (0.90–5.20)	0.09	1.8 (0.69–6.60)	0.23
Apache II (ref: ≤12)	2.77 (1.13–7.09)	<b>0.03</b>	2.29 (0.88–6.19)	0.09
Cardiac failure (ref: no)	1.26 (0.45–3.23)	0.64	1.03 (0.34–2.86)	0.96
Hypercapnia (ref: no)	2.90 (1.18–7.26)	<b>0.02</b>	4.56 (1.59–14.00)	<b>0.006</b>

抜管後呼吸不全の主要予後因子(年齢・Apache2スコア・心不全の既往・SBT中での高CO<sub>2</sub>血症)を調整した

NIV群では抜管後呼吸不全の発症率の低下に強く関与していた(95%CI：0.05 – 0.55、p=0.004)

# Reintubation

Main outcomes	Usual care group (n = 72)		NIV group (=71)		p value
Reintubation, n (%)	13 (18.1)		6 (8.5)		0.09
	Univariate analysis		Multivariate analysis		
	Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value	
Predictors of reintubation (n = 133 <sup>a</sup> )					
NIV group (ref: usual care)	0.42 (0.14–1.13)	0.10	0.33 (0.08–1.12)		0.09
Age (ref: <65 years)	1.04 (0.39–2.76)	0.93	0.73 (0.20–2.57)		0.63
Apache II (ref: ≤12)	5.51 (1.82–20.48)	<b>0.005</b>	4.33 (1.26–17.90)		<b>0.03</b>
Cardiac failure (ref: no)	0.58 (0.13–1.88)	0.40	0.48 (0.07–2.09)		0.38
Hypercapnia (ref: no)	2.55 (0.91–7.31)	0.07	3.60 (1.07–13.31)		<b>0.04</b>

再挿管率はNIV群で低かったが、有意差はなし  
単変量及び多変量解析ではApache II > 12及び  
SBT中に高CO<sub>2</sub>血症を生じた患者で再挿管率は高  
かった

# Mortality

Main outcomes	Usual care group (n = 72)	NIV group (=71)	p value
Intensive care unit mortality, n (%)	6 (8.3)	2 (2.8)	0.28
Mortality at 90 days, n (%)	11 (15.3)	7 (9.9)	0.33

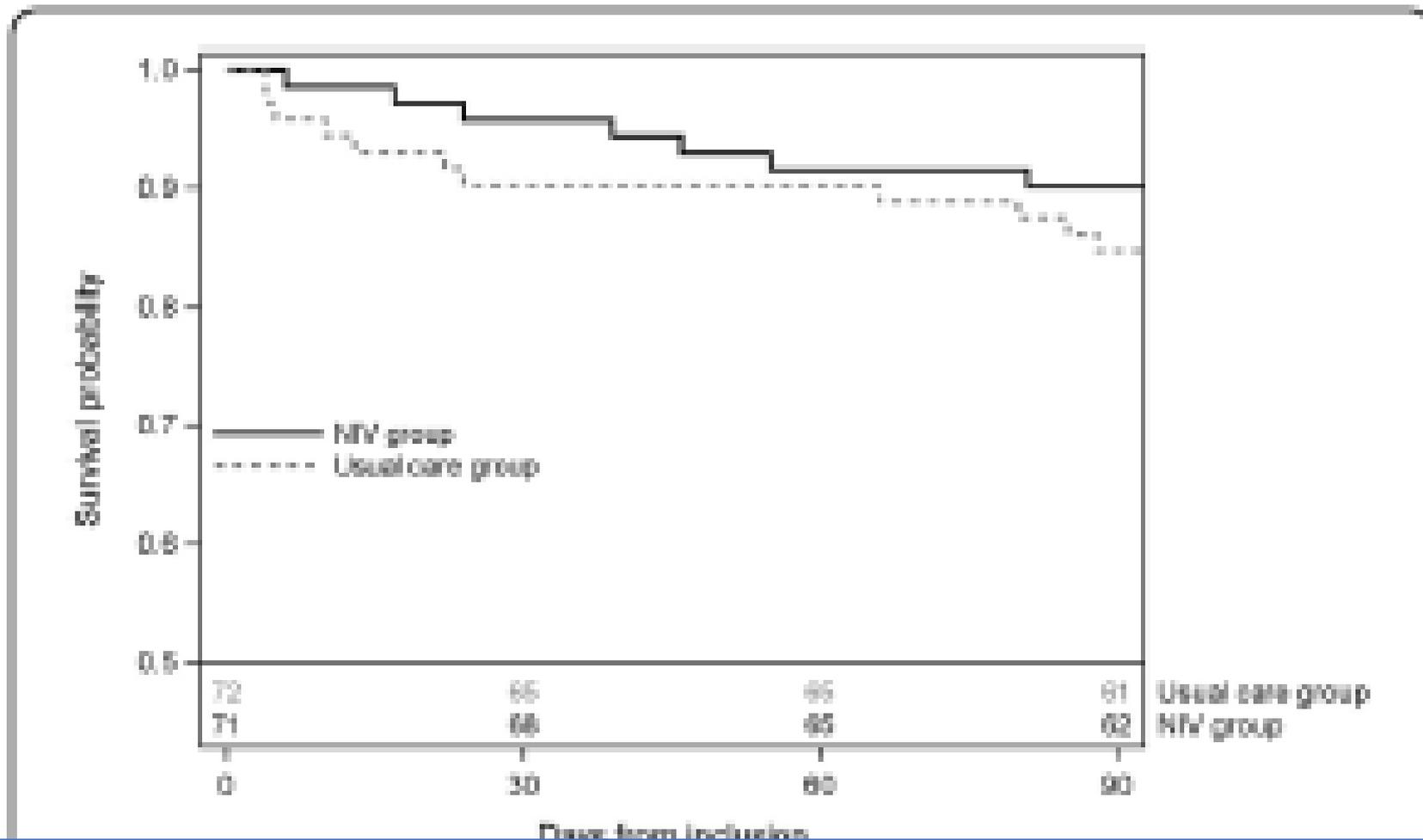
  

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value
Predictors of 90-days mortality (n = 133 <sup>a</sup> )				
NIV group (ref: usual care)	0.61 (0.21–1.64)	0.33	0.68 (0.21–2.12)	0.51
Age (ref: ≤65 years)	2.59 (0.94–7.86)	0.07	2.43 (0.75–8.78)	0.15
Apache II (ref: ≤12)	5.51 (1.82–20.48)	<b>0.005</b>	4.89 (1.50–19.18)	<b>0.01</b>
Cardiac failure (ref: no)	1.31 (0.39–3.80)	0.64	0.71 (0.17–2.51)	0.62
Hypercapnia (ref: no)	0.58 (0.16–1.75)	0.36	0.41 (0.10–1.40)	0.18

ICU死亡率は非予防群に比し、NIV群で3倍低かったが、有意差はなし

90日死亡率に関しては2群間で有意差はなし  
単変量及び多変量解析ではApache II > 12の患者のみが90日死亡率の高いリスクであった

# Mortality



90日死亡率に関しては2群間で有意差はなし

# Subgroup analysis

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value
Predictors of respiratory failure after extubation in patients without hypercapnia (n = 89 <sup>a</sup> )				
NIV group (ref: usual care)	0.22 (0.04–1.07)	0.06	0.15 (0.01–1.28)	0.08
Age (ref: ≤65 years)	1.66 (0.46–6.18)	0.43	1.55 (0.34–7.00)	0.57
Apache II (ref: ≤12)	2.50 (0.61–10.83)	0.20	1.76 (0.41–7.66)	0.45
Cardiac failure (ref: no)	1.71 (0.41–6.31)	0.43	1.55 (0.34–7.06)	0.57
Predictors of respiratory failure after extubation in patients with hypercapnia (n = 44 <sup>b</sup> )				
NIV group (ref: usual care)	0.22 (0.05–0.84)	<b>0.03</b>	0.26 (0.05–1.13)	0.08
Age (ref: ≤65 years)	4.29 (1.08–21.9)	0.05	2.98 (0.56–19.27)	0.22
Apache II (ref: ≤12)	1.70 (0.47–6.67)	0.43	1.22 (0.23–6.67)	0.81
Cardiac failure (ref: no)	0.79 (0.10–4.07)	0.79	0.75 (0.09–4.52)	0.77

多変量解析において、SBT中に高CO<sub>2</sub>血症があるかどうかに関わらずNIV群または非予防群は抜管後呼吸不全の発症の予測因子ではなかった

# Subgroup analysis

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value
Predictors of respiratory failure after extubation (n = 133 <sup>a</sup> )				
NIV group (ref: usual care)	0.24 (0.08–0.61)	<b>0.002</b>	0.22 (0.07–0.60)	<b>0.005</b>
Age (ref: ≤65 years)	2.11 (0.90–5.20)	0.09	1.8 (0.69–0.60)	0.23
Apache II (ref: ≤12)	2.77 (1.13–7.09)	<b>0.03</b>	2.29 (0.88–6.19)	0.09
Cardiac failure (ref: no)	1.26 (0.45–3.23)	0.64	1.03 (0.34–2.86)	0.96
Hypercapnia (ref: no)	2.90 (1.18–7.26)	<b>0.02</b>	4.56 (1.59–14.00)	<b>0.006</b>
Predictors of reintubation (n = 133 <sup>a</sup> )				
NIV group (ref: usual care)	0.42 (0.14–1.13)	0.10	0.33 (0.08–1.12)	0.09
Age (ref: ≤65 years)	1.04 (0.39–2.76)	0.93	0.73 (0.20–2.57)	0.63
Apache II (ref: ≤12)	5.51 (1.82–20.48)	<b>0.005</b>	4.33 (1.26–17.90)	<b>0.03</b>
Cardiac failure (ref: no)	0.58 (0.13–1.88)	0.40	0.48 (0.07–2.09)	0.38
Hypercapnia (ref: no)	2.55 (0.91–7.31)	0.07	3.60 (1.07–13.31)	<b>0.04</b>

SBT中に高CO<sub>2</sub>血症をきたした患者は抜管後呼吸不全の発症率が高く、再挿管率も高い

# まとめ

- NIVの抜管後早期の間欠的使用は慢性呼吸器疾患の患者における抜管後呼吸不全の発症率を低下
- しかし、今回の研究では死亡率や再挿管率に有意差はなし

# Discussion

# Patients at risk of post-extubation respiratory failure

- 予防的NIVは、再挿管のリスクが高い患者にのみ有益であると考えられた
- 米国胸部学会のガイドラインでは、SBTに成功した再挿管リスクの高い患者に予防的NIVを推奨している

# Mortality

- 先行研究ではNIV群で90日死亡率が有意に低下  
(Lancet;374:1082-1088.)
- 今回の研究ではNIV群ではICU死亡率及び90日死亡率は低下しなかった
- 両群にレスキューとしてNIVを使用した点
- 我々の研究デザインでは死亡率が先行研究と比較して少なかった点  
が要因として考えられた

# Mortality

- Navaらの先行研究におけるICU死亡率ではNIV群(6%)、非予防群(18%)で有意差あり
- 本研究ではNIV群(2.8%)、非予防群では(8.3%)でNIV群で低くなっているが、有意差なし
- 両研究のベースラインについては、SAPS II スコアが先行研究(両群：31-32%)、本研究(両群：45-46%)であった以外は大きな違いはなし
- 本研究の方がNavaらの先行研究に比してより重症の患者を対象としていた
- ICU死亡率に関して、本研究では両群ともに低下
- 最近10年間でのNIV以外の治療やケアの面で進歩してきた面が大きいと考えられた
- サンプル数が多ければ有意差が出るかもしれない

(Crit Care Med 2005;33:2465-2470.)

# Reintubation

- 今回の研究では再挿管率に有意差はなし
- ウィーニングの過程やレスキューとしてのNIVの使用に影響を受けた可能性が考えられた

# NIV as rescue therapy

- レスキューのNIVの成功率は、非予防群では7/17、NIV群では0/3であった
- NIVによるレスキュー療法が適用されていなければ、再挿管された患者も多かったと考えられた
- 直接再挿管された患者のICU死亡率(3/6)とNIVによるレスキュー療法失敗後再挿管された患者のICU死亡率(5/13)であり、有意差はなし

# Sequential use of NIV

- Ferrerらが実施した研究では、抜管後24時間連続でNIVを施行すると10%の患者が忍用性の意味で耐えられなかった (Lancet;374:1082-1088.)
- NIVを連続的に使用することは忍用性の観点で問題があると強調されている
- 今回の研究では間欠的に使用することで、NIVへの忍用性は問題なく、特に合併症は生じなかった

# Duration of NIV and late post-extubation failure

- 抜管後48時間NIVを施行した
  - 抜管後呼吸不全を発症した患者のうち、20%が抜管後2日目に発症したので意味をなす
  - サブグループが小さすぎるため、抜管後48時間NIVを行うことを推奨すると結論づけることは困難
- NIVの中止後、NIV群では6名、非予防群では4名が呼吸不全を発症
- 抜管後後期の呼吸不全と抜管との関連性を確立することに疑問が残る

# Limitation of the study

- **二重盲検**試験を行うことはできない
- 事前定義された**評価基準**、介入、臨床的決定にも関わらず、バイアスを完全に制御できなかった
- **レスキュー-NIV**を使用したことで2群間のアウトカムの差を減らした可能性がある
- 施設ごとの**NIV**の熟達度に関しては今回の研究でも完全に制御できてはいない
- 非予防群の患者は**NIV**群よりもより多くの**基礎疾患**を有していたにも関わらず、統計的な有意差が出なかった→両群のサンプルサイズが少なかったため、統計学的な有意差が出なかった可能性がある

# 結論

- 抜管後**48**時間の早期NIVは慢性呼吸器疾患患者の抜管後呼吸不全のリスクを低下させる
- しかし、本研究では再挿管率及び死亡率は両群間で有意差はなかった
- 今後、慢性呼吸器疾患患者の抜管後のNIVの有用性を証明するためにより広範な研究が実施されることが期待される

# 本研究を受けての方針

- 抜管後再挿管リスクが高い患者に対しての、抜管後予防的なNIV使用はこれまで有用性は示されており施行を継続する
- 本年ATSから発表された人工呼吸器離脱ガイドラインでも推奨されている CHEST2017;151(1):160-165.
- 特に、CO<sub>2</sub>が貯留している患者においては、HFNCよりもNIVが良い可能性があるので、NIVを使用する
- もし患者がNIVに対する忍容性が少ないのであれば、本プロトコルで行われたように間欠的使用を考慮する