

High-flow nasal cannula oxygen (HFNC: ネーザルハイフロー)

藤田保健衛生大学 救急総合内科 作成者：新垣大智
監修：植西憲達、神宮司成弘
分野：呼吸器
テーマ：治療

ある日の救急外来。

症例：80歳、女性

病歴；昨日朝から湿性咳嗽と膿性痰あり。夕方から38°Cの発熱。今朝から呼吸困難の訴えあり、顔色も蒼白となったため当院へ救急搬送。

【バイタルサイン】 BP 140/80mmHg, HR 100/min, BT 39.0°C、SpO₂ 95%(10Lマスク)、RR 30/min

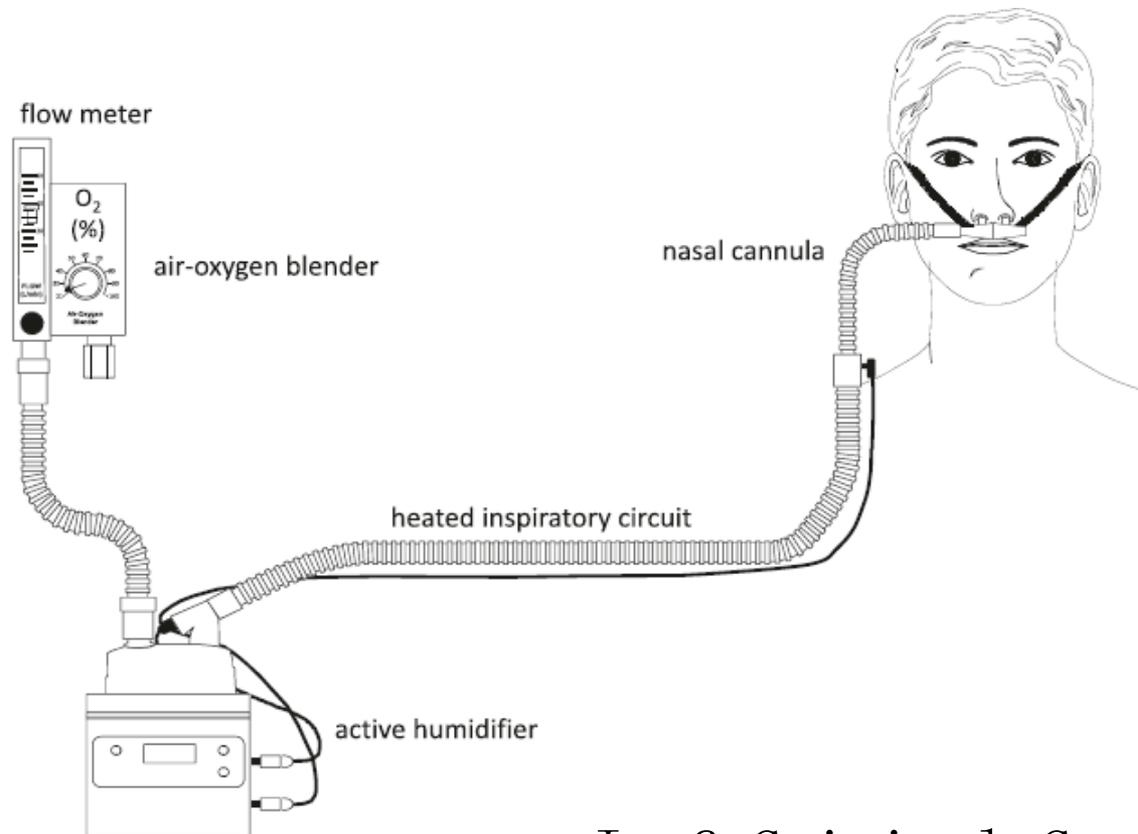
肺炎による急性呼吸不全と診断。気管挿管について家族に説明したところ、決められないとのことだった。ひとまずNoninvasive-ventilation(NIV)を開始したところ、不穏となり、マスクを外してしまうため施行困難だった。そこでHFNCを試してみることにした。

Clinical question

- ①肺炎による急性呼吸不全で、HFNCの使用で挿管が避けられるか？
- ②肺炎による急性呼吸不全で、HFNCの使用後に挿管を避けられるかどうか予測する指標があるか？

HFNC (High-flow nasal cannula oxygen) とは？

- ・ 空気と酸素を混合した混合ガスを鼻腔内に高流量 (通常30~60L/min) で投与する方法. FiO_2 0.21~1.0 まで調整できる。通常は下図の様な回路で加温加湿されて供給される。



NHFCと通常酸素療法、NIVで挿管率を比較したRCT

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

N Engl J Med. 2015;372(23):2185-96.

- ・フランスとベルギーの23のICUのランダム化非盲検試験。
- ・18歳以上でICU入院した患者
- ・次の基準をすべて満たした患者をHFNC群106人、通常酸素投与群94人、NIV群110人に分けて挿管率や死亡率などを比較した。

①呼吸数が25/min以上

② $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ が15分以上持続する。

③ $PaCO_2 \leq 45$ mmHg。

④慢性呼吸不全の病歴がない。

他の除外基準：心不全、重篤な好中球減少、血行動態が不安定、昇圧剤の使用、GCS12点以下、NIVの禁忌、緊急気管挿管の適応、DNR、同意が得られない等。

- ・プライマリエンドポイントは**28日後の挿管率**。

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline, According to Study Group.*

Characteristic	High-Flow Oxygen (N=106)	Standard Oxygen (N=94)	Noninvasive Ventilation (N=110)
Age — yr	61±16	59±17	61±17
Male sex — no. (%)	75 (71)	63 (67)	74 (67)
Body-mass index†	25±5	26±5	26±6
SAPS II‡	25±9	24±9	27±9
Reason for acute respiratory failure — no. (%)			
<u>Community-acquired pneumonia</u>	<u>71 (67)</u>	<u>57 (61)</u>	<u>69 (63)</u>
Hospital-acquired pneumonia	12 (11)	13 (14)	12 (11)
Extrapulmonary sepsis	4 (4)	5 (5)	7 (6)
Aspiration or drowning	3 (3)	1 (1)	2 (2)
Pneumonia related to immunosuppression	6 (6)	4 (4)	10 (9)
Other	10 (9)	14 (15)	10 (9)
<u>Bilateral pulmonary infiltrates — no. (%)</u>	<u>79 (75)</u>	<u>80 (85)</u>	<u>85 (77)</u>
Respiratory rate — breaths/min	33±6	32±6	33±7
Heart rate — beats/min	106±21	104±16	106±21
Arterial blood gas			
pH	7.43±0.05	7.44±0.06	7.43±0.06
Pao ₂ — mm Hg	85±31	92±32	90±36
Fio ₂ §	0.62±0.19	0.63±0.17	0.65±0.15
Pao ₂ :Fio ₂ — mm Hg	157±89	161±73	149±72
Paco ₂ — mm Hg	36±6	35±5	34±6

- 各群の項目は有意差なし。
- 呼吸不全の原因で最も多かったのは市中肺炎(197/310人, 64%)。
- 両肺に浸潤影がある患者は244/310人(79%)
- PaO₂/Fio₂ ≤ 200mmHgの患者は238/310人(77%)。

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
<u>Intubation at day 28</u>						
Overall population				<u>0.18</u>	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)			
<u>Patients with PaO₂:FiO₂ ≤200 mm Hg‡</u>						
Unadjusted analysis				<u>0.009</u>	2.07 (1.09–3.94)	2.57 (1.37–4.84)
No. of patients/total no.	<u>29/83</u>	39/74	47/81			
% of patients (95% CI)	<u>35 (26–46)</u>	53 (42–64)	58 (47–68)			
Adjusted analysis§	—	—	—	0.01	2.14 (1.08–4.22)	2.60 (1.36–4.96)

N Engl J Med. 2015;372(23):2185-96.

- HFNC群, 通常酸素群、NIV群で28日後の挿管率に差はなかった。
- PaO₂/FiO₂ ≤200mmHgの患者ではHFNC群の挿管率が低かった。

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
Ventilator-free days						
Overall population	24±8	22±10	19±12	0.02	—	—
Patients with $Pao_2:Fio_2 \leq 200$ mm Hg	24±8	21±10	18±12	<0.001	—	—
Death						
In ICU						
Unadjusted analysis				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						
Unadjusted analysis				0.02	2.01 (1.01–3.99)	2.50 (1.31–4.78)
No. of patients	13	22	31			
% of patients (95% CI)	12 (7–20)	23 (16–33)	28 (21–37)			
Adjusted analysis**	—	—	—	—	2.36 (1.18–4.70)	2.33 (1.22–4.47)

N Engl J Med. 2015;372(23):2185-96.

- $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHgの患者ではICU死亡率、90日死亡率はいずれもHFNC群で低く、人工呼吸器離脱日数も長かった。

Limitation

- ・挿管はソフトエンドポイントであり、非盲検試験なのでバイアスが入る可能性はある。
- ・酸素群での再挿管率を60%と予想したが、この研究では47%と低かった。そのため差が出なかった可能性がある。
- ・治療から挿管までの時間が酸素群で中央値15時間とHFNC・NIV群の中央値27時間より短い。酸素群が早期に悪くなったためかもしれないが、酸素群で挿管が早すぎになったり、HFNCやNIVで挿管が遅くなった可能性もある。結果として酸素群で挿管率を上げることになった可能性がある。

Clinical question

①肺炎による急性呼吸不全で、HFNCを使用することで挿管が避けられるか？

- moderate ARDS以上の患者ではHFNCは通常酸素投与やNIVと比較して挿管率、ICU・90日死亡率を下げた。

Clinical question

②肺炎による急性呼吸不全で、HFNCの使用後に挿管を避けられるかどうか予測する指標があるか？

Benjamin Sztrymf
Jonathan Messika
Fabrice Bertrand
Dominique Hurel
Rusel Leon
Didier Dreyfuss
Jean-Damien Ricard

Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study

Intensive Care Med(2011)37:1780–86

- フランスの単施設のICUの前向き観察研究。
- 急性呼吸不全(多くは肺炎)でSpO₂ 92%以上を保つため、O₂ 9L/min以上を要するか、25/min以上の頻呼吸、胸腹部の非同調呼吸、鎖骨上下の陥凹など呼吸努力が持続する患者38人。
- すぐに挿管が必要な患者、COPD, 高二酸化炭素血症の患者は除外。
- HFNC使用後の挿管群・非挿管群のパラメータを使用前後で比較

Table 1 Patient characteristics

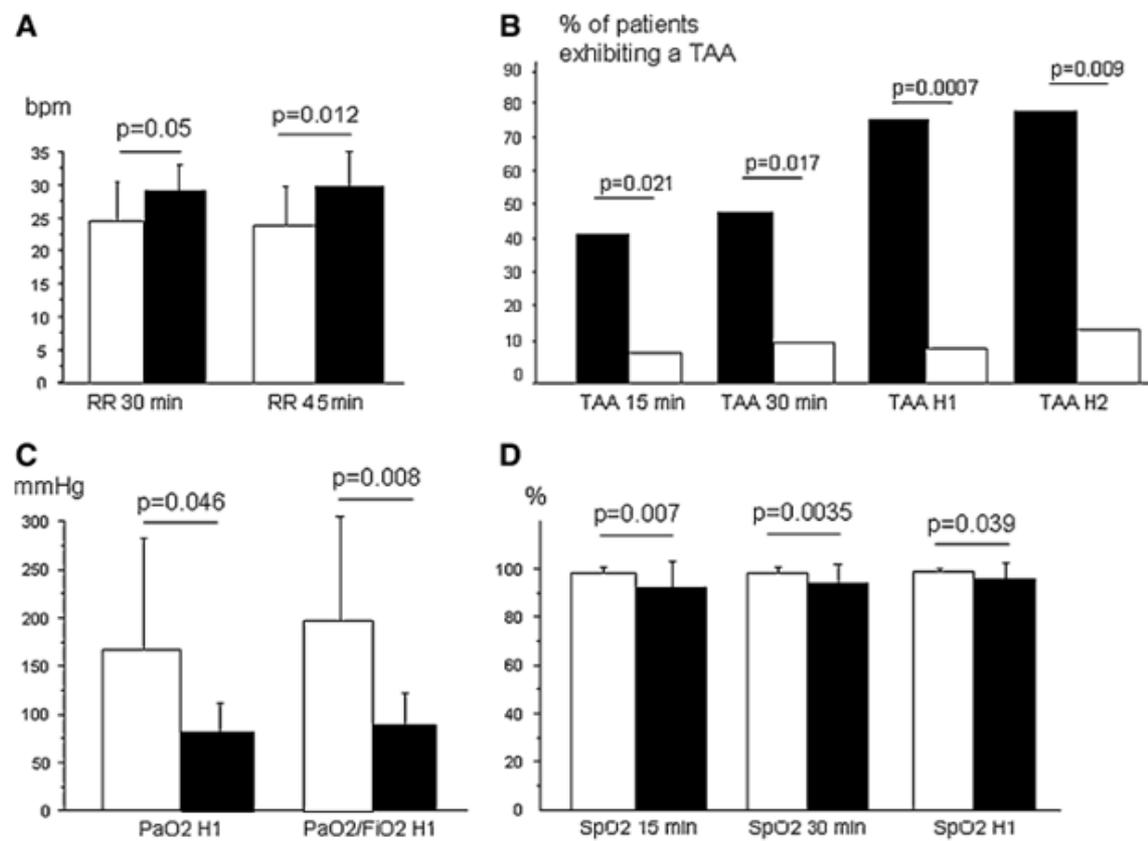
Age (years)	54.2 ± 15.4
Sex (f/m)	18/20
Comorbidities	
<u>Ongoing malignancy</u>	5
<u>HIV infection</u>	8
<u>Non-HIV immunodeficiency</u>	4
Chronic respiratory failure	6
Diabetes mellitus	3
Chronic cardiac failure	2
SAPS II	39 ± 10
ODIN score	2 ± 1
Etiology of respiratory failure	
<u>Community-acquired pneumonia</u>	15
H1N1 influenza infection	5
Cardiogenic pulmonary edema	5
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	2
Pulmonary embolism	2
Postoperative atelectasis	2
Aspiration pneumonia	2
Self-extubation-associated respiratory failure	1
Meprobamate drug overdose	1
Pancreatitis	1
Bronchiectasis infection	1
Gemcitabine-associated interstitial pneumonia	1
ICU length of stay (days)	7.3 ± 7.9
Length of HFNC use (days)	2.8 ± 1.8

f/m female to male ratio, *SAPS II* Simplified Acute Physiology Scale score, *ODIN* Organ Dysfunction and/or Infection score

Intensive Care Med(2011)37:1780–86

- 患者の多く (26/38人) は悪性腫瘍、HIV、腎不全、糖尿病など免疫抑制状態だった。
- 呼吸不全の原因は市中肺炎が多かった (15/38人)。
- HFNC使用前のPaO₂=95 ± 40mmHg, PaO₂/FiO₂=102 ± 23mmHg.
- 挿管された患者は9/38人 (約23%). 死亡した患者は3/38人 (約7.8%).

・HFNCの使用後に挿管した患者を黒のグラフ、挿管しなかった患者を白のグラフで示した。グラフの横軸はそれぞれHFNC開始からの時間。
TAA=(Thoraco-abdominal asynchrony).



A : 挿管した群はしなかった群より呼吸数が低い。

B : 挿管した群では**使用後15分から胸腹部非同調呼吸**がみられる。その傾向は時間経過でより顕著となった。

C : 1時間後のPaO₂、PaO₂/FiO₂はともに挿管しなかった群で高かった。

D : SpO₂も挿管しなかった群で高かった。

Intensive Care Med(2011)37:1780-86.

解釈

- HFNC使用後も呼吸数減少がないこと、胸腹部非同調呼吸がその後の挿管を予測する因子かもしれない。

Limitation

- 非盲検試験なのでバイアスあり。
- 単施設研究で症例数も少ない。
- 正確なFiO₂の測定が困難(1回換気量によってFiO₂が変化するため)。
- HFNC前のPaO₂やPaO₂/FiO₂がQ1の試験より低いのに、挿管率が約23%は低すぎる(Q1では35%)。HFNCの平均使用期間が2.8日と長い(Q1では27時間)ため、ぎりぎりまで挿管しなかった可能性がある。しかし挿管までの時間の中央値が4時間と短く、死亡率も低い(Q1では21%)ため、挿管が遅れたとまでは言えない。
- ベースラインのSAPS II スコアがQ1より高いのに、死亡率が7.8%とQ1(約21%)より低いのは不自然に思える。

- HFNCで治療した患者で人工呼吸が必要な患者を**早期に予測する**指標をみつけるための観察研究。

Journal of Critical Care 35 (2016) 200–205



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Critical Care

journal homepage: www.jccjournal.org

Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index[☆]



J of Critical Care 35 (2016) 200–205.

スペインとフランスの2つICUの前向き観察研究。

- ICUに肺炎で入室しHFNCで治療した患者が対象。
- 18歳以下、同意が得られなかった、緊急挿管の患者は除外。
- ARDSの診断はベルリン基準を改編して、 $SpO_2/FiO_2 < 315$ とした。
- 治療成功した患者と失敗した患者で SpO_2/FiO_2 , 呼吸数, 流量などを比較。
- ROX index (SpO_2/FiO_2 /呼吸数) という独自の指標について評価した。

ROX indexとは？

- ・挿管を予測する指標として、挿管された群とされなかった群で大きく異なる呼吸に関する変数を探した。
- ・HFNCの成功と正の相関がある変数としてSpO₂/FI₀₂を分子に、負の相関がある変数として呼吸数をおいた。SpO₂/FI₀₂/RRをROX indexと名付けた。
- ・PaO₂ではなくSpO₂を用いた理由は、挿管されない急性呼吸不全の患者は多くはSpO₂で評価されるためである。他の研究によると、ARDSの診断において、PaO₂/FI₀₂の代わりにSpO₂/FI₀₂を用いても似た結果になる。そしてPaO₂よりSpO₂の方が一般病棟でも迅速に評価できる。

Table 1

Baseline characteristics of the study population at ICU admission

	HFNC success (113)	HFNC failure (44)	P*
Sex (male)	74 (65.5%)	21 (50%)	.079
Age	52 (40-66)	53 (37-66)	.977
Comorbidities			
Immunosuppression	38 (33.6%)	16 (36.4%)	.852
Chronic heart failure	11 (9.7%)	5 (11.4%)	.773
Chronic liver disease	6 (5.4%)	3 (6.8%)	.714
Chronic respiratory disease	38 (33.6%)	7 (15.9%)	.031
Chronic renal failure	6 (5.4%)	2 (4.5%)	1.000
Type of pneumonia			.042
Bacterial			
Community acquired	93 (82.3%)	29 (65.9%)	
Health care related	13 (11.5%)	7 (15.9%)	
Viral pneumonitis			
	7 (6.2%)	8 (18.2%)	
PSI	107 (82-137)	118 (81-144)	.254
APACHE II of 24 h ICU admission	13 (10-17)	16 (10-20)	.252
SOFA ICU admission	4 (3-6)	6 (3-7)	.014
No. of affected quadrants on chest x-ray	2 (2-4)	3 (3-4)	.020

*P value corresponds to the comparison between HFNC success patients and those patients who failed.

J of Critical Care 35 (2016) 200–205.

- 挿管された患者は44/157人(約28%). 死亡した患者は22/157人(14%).
- 挿管された群ではウイルス性肺炎が多く、胸部X線写真で陰影の範囲が広く、SOFAスコアが高かった。
- 挿管された群では、ショック(13.6%VS6.1%)、腎不全(36.4%VS25.4%)が多かった。

Table 2
Respiratory variables during HFNC treatment

Variable	Time	HFNC success	HFNC failure	P
SpO ₂ /FiO ₂	2 h	100 (98-125)	99 (95-124)	.291
	6 h	121 (99-160)	100 (96-140)	.202
	12 h	129 (115-162)	100 (96-126)	.007
	18 h	158 (115-165)	100 (95-133)	.030
	24 h	162 (125-205)	104 (95-124)	.001
	RR (beats per minute)	2 h	25 (20-28)	26 (22-28)
6 h		24 (20-27)	24 (21-29)	.480
12 h		22 (18-26)	26 (22-28)	.059
18 h		22 (19-25)	28 (24-33)	.001
24 h		21 (18-24)	25 (22-30)	.121
Paco ₂ (mm Hg)		2 h	36.00 (32.75-40.18)	37.75 (31.78-45.53)
	6 h	36.80 (34.00-43.23)	36.20 (32.28-43.50)	.932
	12 h	38.25 (33.75-42.53)	40.70 (35.00-49.40)	.312
	18 h	39.00 (34.75-43.60)	40.00 (31.80-51.50)	1.000
	24 h	37.75 (33.75-42.40)	39.50 (30.00-46.10)	.710
	Flow (L/min)	2 h	40 (40-60)	55 (40-60)
6 h		40 (40-60)	50 (40-60)	.695
12 h		40 (40-60)	55 (40-60)	.226
18 h		40 (40-60)	55 (40-60)	.329
24 h		40 (40-60)	40 (40-60)	.769
ROX index		2 h	4.40 (3.53-5.62)	3.65 (3.17-5.41)
	6 h	4.95 (4.13-7.34)	4.60 (3.73-5.71)	.426
	12 h	5.89 (4.58-7.85)	4.36 (3.55-5.31)	.001
	18 h	6.09 (5.05-8.17)	4.18 (3.14-5.41)	.003
	24 h	7.69 (5.33-10.00)	4.19 (3.61-5.22)	<.001

J of Critical Care 35 (2016) 200–205.

- 挿管回避した群では12時間後のSpO₂/FiO₂が高く（中央値129）、18時間後の呼吸数が低かった（中央値22回/min）。挿管回避した群では12時間後のROX indexが有意に高かった。この傾向はその後も続いた。
- 挿管回避した群ではHFNCの時間は中央値3日、挿管群では中央値1日。

Table 3

Diagnostic accuracy of different respiratory variables at different time points of need for MV in patients treated with HFNC

	Variable	AUROC	95% CI	P
12 h	Spo ₂ /Fio ₂	0.71	0.61-0.82	<.001
	RR (beats per minute)	0.64	0.54-0.75	.018
	Flow (L/min)	0.58	0.46-0.69	.213
	ROX index	0.74	0.64-0.84	<.001
18 h	Spo ₂ /Fio ₂	0.72	0.61-0.83	.001
	RR (beats per minute)	0.77	0.67-0.88	<.001
	Flow (L/min)	0.60	0.48-0.72	.120
	ROX index	0.83	0.74-0.92	<.001
24 h	Spo ₂ /Fio ₂	0.82	0.73-0.92	<.001
	RR (beats per minute)	0.73	0.61-0.84	.003
	Flow (L/min)	0.59	0.47-0.72	.136
	ROX index	0.87	0.77-0.96	<.001

CI indicates confidence interval.

J of Critical Care 35 (2016)200-205.

・12時間後のROX indexが最も優れていた(AUROC 0.74)。さらにROX indexの精度は18時間、24時間後でさらによかった。12時間でのROX indexのカットオフ値を4.88とすると感度70.1%、特異度72.4%だった。

解釈

- 肺炎によるARDSの患者でHFNC使用後12時間後のROX index ≥ 4.88 なら挿管回避の指標として有用かもしれない。

Limitation

- 非盲検試験なのでバイアスあり。
- PaO₂ではなくSpO₂を使用していることや、治療前のPaO₂やSpO₂がないため、他の研究と比較しにくい。
- 肺炎のARDS患者が対象で、他の呼吸不全については不明。
- 12時間後のRox indexを測定する前に悪化する患者がいる(12時間未満で挿管された患者は10%以下なので問題ないとしている)。
- 挿管回避された患者に慢性呼吸不全の患者が多かったことについては理由の記載なし。

Clinical question

②肺炎による急性呼吸不全で、HFNCを使用後に挿管を避けられるかどうか、早期に予測する指標があるか？

- ・使用12時間後のROX indexが4.88以上なら挿管回避できるかもしれない（感度70.1%, 特異度72.4%）。

Clinical question

②肺炎による急性呼吸不全で、HFNCを使用後に挿管を避けられるかどうか、早期に予測する指標があるか？

挿管を予測する指標として以下が有用かもしれない。

- ・ HFNCを使用後に胸腹部非同調呼吸がみられる(1時間しても改善なければより可能性高い)。
- ・ 使用30分以降で呼吸数減少がない。
- ・ 使用1時間後のPaO₂、PaO₂/FiO₂が改善がない。
- ・ 胸部X線写真で陰影の範囲が広い。
- ・ SOFAスコアが高い。
- ・ ショックがある。
- ・ 腎不全がある。

結論

①・ **moderate ARDS以上**の患者ではHFNCで挿管を避けられるかもしれない。

②HFNC使用後で挿管回避を予測するものとして以下が有用かもしれない。

- ・ 使用後に胸腹部非同調呼吸がない。
- ・ 使用30分以降で呼吸数減少がある。
- ・ 使用1時間後のPaO₂、PaO₂/FiO₂が改善がある。
- ・ 使用12時間後のROX indexが4.88以上。



いずれも研究のデザインが非盲検化試験、規模の小さい観察研究であり、決定的なことは言えない。
今後質の高い大規模な研究が必要と考える。

症例の結末

- HFNCをFiO₂ 1.0, 60L/minで使用した。
- すぐに努力呼吸は見られなくなり、30分後の呼吸数も25回/分に減少した。
- 1時間後にSpO₂ 100%となり徐々にFiO₂を減量した。
- 12時間後のSpO₂ 100%, FiO₂ 60%, 呼吸数24回/分 (ROX index 6.9) であり、HFNC継続した。
- 翌日にHFNCから酸素マスクへ変更できた。