

特 集  
NPPV

ALI/ARDS に対する NPPV

谷口博之<sup>1)</sup>・近藤康博<sup>1)</sup>・長谷川隆一<sup>2)</sup>

はじめに

非侵襲的陽圧人工呼吸 (noninvasive positive pressure ventilation; 以下 NPPV) とは、侵襲的な挿管による人工気道を用いず、鼻あるいは顔マスクを用いる人工呼吸である。急性呼吸不全における NPPV は、挿管を回避し挿管に伴う合併症を減らすことにより、従来の挿管人工呼吸管理よりも入院期間を短縮し、生存率を改善することが報告されているが<sup>1)</sup>、その効果は、呼吸不全の原因、重症度により異なり、不適切に行われるとむしろ合併症のリスクを高めるとの警鐘も示されている<sup>2)</sup>。

本稿のテーマである「急性肺損傷 (acute lung injury; 以下 ALI) / 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; 以下 ARDS) における NPPV」については、その有効性・適応については議論のある領域で一定の見解が得られていないのが現状であるが<sup>3, 4, 5)</sup>、以下に低酸素性呼吸不全に対象を広げた文献的検討と既に公表されている日本呼吸器学会の NPPV ガイドライン<sup>6)</sup> の見解に自験成績をふまえて論じたい。

I. ALI/ARDS に対する NPPV を考える上での留意点

ALI/ARDS を含む低酸素性急性呼吸不全における NPPV の意義を評価するには、1) 低酸素性急性呼吸不全には種々の疾患・原因があり、重症度も症例によ

<sup>1)</sup> 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>2)</sup> 同 救急部

表1 NPPV の除外条件

- A. 呼吸停止
- B. 循環動態不安定 (低血圧性ショック、管理不能な心筋虚血や不整脈)
- C. 誤嚥のリスク (咳反射や嚥下機能低下)
- D. 過剰な気道分泌
- E. 興奮状態、治療に非協力的
- F. マスク装着が困難な、顔面の傷、火傷、外科手術、解剖学的異常の存在

(文献4より引用)

り様々である点、2) 肺以外の他臓器の障害を伴うことが多く NPPV の導入除外基準 (表1) を認める症例が多い点、3) 本対象における挿管率が比較的高い点、などを考慮する必要がある。NPPV の導入除外基準を満たす症例が少なからず存在するため、NPPV の治療対象は ALI/ARDS の中でも限られた症例となる。また、ALI/ARDS 症例の中で、どのような疾患・原因・重症度の症例が検討されているかにより結果は大きく影響を受ける。

II. 低酸素性呼吸不全に対する NPPV に関する文献レビュー

1. 無作為比較試験の系統的レビュー

Keenan らは、心原性肺水腫を除いた低酸素性急性呼吸不全を対象に NPPV による挿管回避、ICU および入院期間、死亡率に対する効果について系統的レ

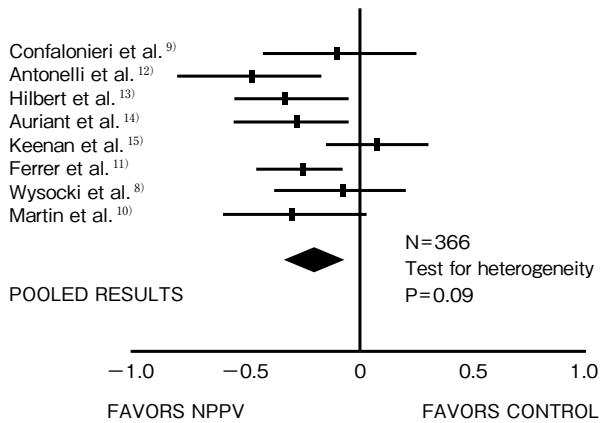


図1 挿管回避における NPPV の効果

(文献7より引用改変)

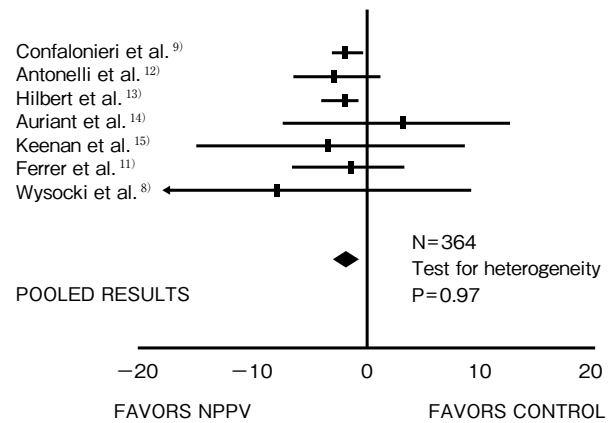


図2 ICU 滞在期間における NPPV の効果

(文献7より引用改変)

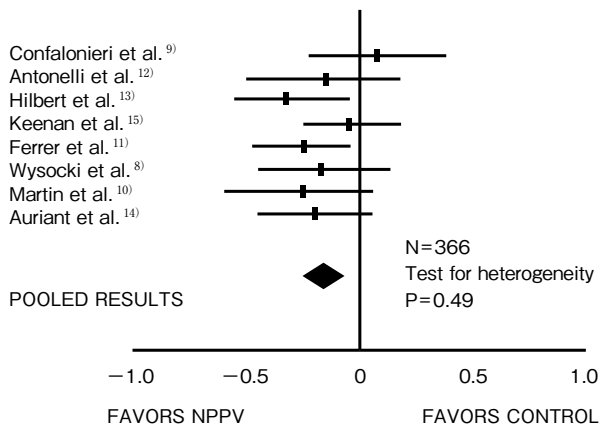


図3 ICU 死亡率における NPPV の効果

(文献7より引用改変)

ビューを行った<sup>7)</sup>。このレビューは2003年10月までの8報告を対象とし、NPPVは、挿管率の低下 (absolute risk reduction 23%) (図1)、ICU 滞在期間の減少 (absolute risk reduction 2日) (図2)、ICU 死亡率の減少 (absolute risk reduction 17%) (図3) に有効という結果であった。ただし、8論文の対象には様々な疾患群が含まれ結果も異なるため、すべての低酸素性急性呼吸不全症例にNPPVをルーチンに使用することを支持するには至らないと結論づけている<sup>7)</sup>。以下に8論文を要約する

① Wysockiらは非COPD患者41例における低酸素性急性呼吸不全を対象とした初の無作為比較試験を行ったが、NPPV群と対照群で、挿管率や死亡

率で差を認めなかった<sup>8)</sup>。

② Confalonieriらは重症市中肺炎56症例を対象とし、NPPV群は対照群と比べ、有意に呼吸数の減少、挿管率の減少 (21% vs 50%,  $p=0.03$ )、ICU 滞在期間の減少 ( $1.8 \pm 0.7$ 日 vs  $6 \pm 1.8$ 日,  $p=0.04$ ) を認めた<sup>9)</sup>。

③ Martinらの60例での報告では、NPPV群は対照群と比べ有意に挿管率が低かったが (6.4挿管 vs 21.3挿管/ICU 100日,  $p=0.002$ )、死亡率では有意差はなかった<sup>10)</sup>。

④ Ferrerらは105例という多数例のRCTを行い、NPPV群ではコントロール群に比べ、挿管率の減少 (13.3% vs 28.6%,  $p=0.010$ )、敗血症の頻度の減少 (6.1% vs 17.3%,  $p=0.028$ )、ICU 死亡率の減少 (9.2% vs 21.4%,  $p=0.028$ )、および90日での生存率の改善 ( $p=0.025$ ) が認められた。また、酸素化と頻呼吸の改善もNPPV群で良好であった (各々  $p=0.029$ )。ただし、ARDS症例に限ると、NPPV群7例中5例が挿管され、有効性の限界も指摘された<sup>11)</sup>。

⑤ Antonelliらは、肝、肺、腎移植後の呼吸不全40症例を対象とし、NPPVによる挿管率 (20% vs 70%,  $p=0.002$ )、致命的合併症 (20% vs 50%,  $p=0.05$ )、生存者のICU 滞在期間 (5.5日 vs 9日,  $p=0.03$ )、ICU 死亡率の減少 (20% vs 50%,  $p=0.05$ ) を認めた<sup>12)</sup>。

⑥ Hilbertらは、52例の免疫抑制患者を対象とした研

究を行い、NPPVは、挿管率の減少（46% vs 77%、 $p=0.03$ ）、合併症の減少（50% vs 81%、 $p=0.02$ ）、ICU死亡率の減少（34% vs 69%、 $p=0.03$ ）、院内死亡率の減少（50% vs 81%、 $p=0.02$ ）のいずれにおいても有効であったと報告している<sup>13)</sup>。

- ⑦ Auriantらは、肺切除後の急性呼吸不全48症例を検討し、NPPVは挿管率（20.8% vs 50%、 $p=0.035$ ）、院内および120日死亡率の減少（各々12.5% vs 37.5%、 $p=0.045$ ）に有効であったと報告している<sup>14)</sup>。
- ⑧ Keenanらは、2日以上的人工呼吸管理を要し抜管48時間以内に呼吸不全に陥った81症例を対象とした検討を行い、NPPV群と対照群で再挿管率、院内死亡率、人工呼吸器使用期間、ICU滞在期間、入院期間のいずれにおいても有意差を認めなかった<sup>15)</sup>。

## 2. 人工呼吸器関連肺炎（VAP）に及ぼす影響

人工呼吸器関連肺炎（ventilator associated pneumonia；VAP）とは、挿管・人工呼吸管理を導入後48時間以降に合併する肺炎と定義される。VAPは、気管挿管により、通常は喉頭蓋により分離されている上気道と下気道が直接交通し、声帯が持続的に開放することにより咽頭分泌物の声門下からカフ周囲を経由して誤嚥する危険性が高まることで生じるが、NPPVではマスクを使用するためこれらのリスクを減少させる効果が期待されている<sup>16)</sup>。また、NPPVでは挿管時と異なり鎮静薬は原則的に投与しないためVAPの予防には有利と考えられる。

AntonelliらはARDSを含む低酸素性急性呼吸不全で挿管条件を満たす症例を対象に、無作為にNPPV群と挿管人工呼吸管理（IPPV）群に分けて検討している<sup>17)</sup>。彼らの報告では、NPPV群ではIPPV群と比べ、副鼻腔炎や院内肺炎といった合併症の減少（3% vs 31%； $p=0.003$ ）も認めている。また、Guerinらは内科的ICUに2日以上滞在し人工呼吸管理を1日以上施行した320症例を対象に、NPPVからIPPVに変更した群、IPPVからNPPVに変更した群、IPPVのみ行った群、NPPVのみの群に分類し、VAPの頻度を前向きに検討した<sup>18)</sup>。その結果、気管挿管100日当たりVAPの頻度は0.85に対し、NPPV群での100日当たりのVAPの頻度は0.16とNPPV群で有意に低値（ $p=0.04$ ）であったと報告している<sup>18)</sup>。Nouridine

らはICUで48時間以上人工呼吸管理を受けた761人を対象に、NPPV群とIPPV群の間で院内感染（VAP、カテーテル関連感染、尿路感染、菌血症）の発生に差があるかどうかを検討した。その結果、重症度を補正してもNPPV群ではIPPV群に比較してVAPの発生率ばかりでなく、その他の院内感染の発生率も有意に低くなっていることを報告している<sup>19)</sup>。これらの結果はVAPの予防という観点からNPPVが有効であることを示している。

## 3. 多施設での前向きのコホート研究

Antonelliらは、多施設での前向きのコホート研究を行い、2,770例の低酸素性の急性呼吸不全例を検討している。ICU搬入時に2,770例中2,416例（87%）は既に挿管されており、残り354例（13%）がNPPVを施行され、30%（108/354）例がNPPVを失敗したと報告している<sup>20)</sup>。失敗率については、特にARDSと肺炎患者では各々51%、50%と高く、逆に、心原性肺水腫や肺挫傷では各々10%、18%と低かった。多変量解析では、40才以上、simplified acute physiologic score（SAPS II） $\geq 35$ 、ARDSあるいは市中肺炎、NPPV導入1時間後の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 146$ が独立した失敗の寄与因子であった。

さらに同一グループによる最近の検討では、ARDSに対しNPPVをfirst-lineの呼吸管理としている専門施設におけるARDS症例を対象とする前向き多施設コホート研究の結果が報告された。ICUに入室した479人のARDS患者のうち、332例（69%）は入室時に既に挿管しており、147例（31%）が研究対象となった。このうち79例（54%）の症例が挿管を回避し、挿管の回避によるVAPの頻度は2%と挿管例の20%より有意に低値であった。また、ICU死亡率は挿管回避群では6%と挿管群の53%に比べ有意に低かった。さらに、SAPS II  $> 34$ とNPPV開始1時間の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 175$ がNPPVの失敗の独立した危険因子と報告している<sup>21)</sup>。

## Ⅲ. 自験例での成績

筆者らのNPPVで管理したALI/ARDS 57例の成績では、失敗は28例（49%）で、失敗群で有意に、呼吸数が多く、lung injury score、APACHE IIスコアが高く、全人工呼吸期間が長かった。30日死亡率は、

表2 NPPVを施行したALI/ARDS症例の患者背景

	Total (n = 57)	Succeeded (n = 29)	Failed (n = 28)
Age	69.0 ± 14.7	69.1 ± 17.0	68.8 ± 12.2
Gender (M : F)	44 : 13	20 : 9	24 : 4
RR (bpm)	33.9 ± 9.5	30.6 ± 7.4	37.4 ± 10.3 *
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	117.6 ± 44.3	118.1 ± 49.4	116.9 ± 40.0
PaCO <sub>2</sub> (torr)	34.7 ± 7.4	35.8 ± 6.3	33.5 ± 8.3
pH	7.442 ± 0.063	7.449 ± 0.056	7.434 ± 0.070
X-P score	2.8 ± 0.9	2.6 ± 0.8	2.9 ± 0.9 *
Lung injury score (LIS)	2.8 ± 0.5	2.7 ± 0.5	2.9 ± 0.5 *
APACHE II	16.2 ± 5.4	14.9 ± 5.5	17.5 ± 5.1 *
NPPV days	6.7 ± 5.9	9.1 ± 6.0	4.2 ± 4.8 *
Total ventilation days	13.8 ± 10.3	9.1 ± 6.0	18.6 ± 11.7 *
30-day mortality	19 (33.3%)	3 (10.3%)	13 (46.4%) *
Hospital mortality	27 (47.4%)	7 (24.1%)	17 (60.7%) *

(All death of the success group were identified after weaning NPPV. \* p < 0.05 vs. success group)

NPPV 成功群 10.3% に対し、失敗群 46.4%、院内死亡率も NPPV 成功群 24.1% に対し、失敗群 60.7% と、成功群で有意に低値であった<sup>22)</sup>。これらの結果は、上述の欧米での成績とほぼ同様であった(表2)。

NPPV の失敗・挿管に至る原因としては、深刻な低酸素血症・頻呼吸、疲弊の兆候、循環動態不安定、意識状態の悪化、去痰困難、多臓器不全等がある<sup>22)</sup>。われわれの経験では、NPPV で管理困難な ARDS 症例は、挿管管理に移行しても、通常の自発呼吸下での圧換気補助(PS) + PEEPでの管理が困難な場合が多く、挿管の原因は NPPV の限界というよりむしろ従来の自発呼吸下での呼吸管理自体の限界とも考えられる。今後、NPPV 開始後 1 時間で酸素化が著しく不良な症例に対しては、Airway Pressure Release Ventilation (APRV) や高頻度振動換気 (high frequency oscillation : HFO) などの新しい換気モードの有効性の検討も必要と考えられる。

#### IV. NPPV による肺保護戦略の可能性

近年、ALI/ARDS の呼吸管理において、肺胞の不均衡な虚脱部位の存在は、ガス交換障害を招くばかりか、一部の肺胞が過伸展に陥ることで肺傷害を生じたり、呼吸サイクル毎に肺胞が虚脱と解放を繰り返すことで肺傷害性サイトカインなどの産生が亢進し過剰な炎症を惹起することが知られてきている。これらは人

工呼吸管理に起因する肺損傷 (ventilator-induced lung injury : VILI) と呼ばれ、圧損傷 (barotrauma)、容積損傷 (volutrauma)、無気肺損傷 (atelectrauma) などに分類されるが、近年これらの肺損傷は生物学的損傷 (biotrauma) を惹起することが知られている<sup>23)</sup>。すなわち、VILI によるサイトカイン産生亢進は、その影響を他臓器に及ぼす可能性が指摘され、これは人工呼吸に起因する肺損傷に多臓器不全が続発する理由の一つと考えられている<sup>24, 25)</sup>。

open lung approach とは、ALI/ARDS の呼吸管理において VILI を防ぐ目的の呼吸管理 (肺保護戦略) の 1 つで、呼気終末に肺胞の虚脱を防ぐよう十分な PEEP をかけ、吸気時に過伸展に陥らないように換気量を調節することで炎症の進展を最小限に止めようとする管理法である。

筆者らは低酸素性呼吸不全における NPPV 管理においては、以下の点を基本としている。まず、open lung approach の観点から、十分に肺胞が開存するよう CPAP/EPAP を比較的高めの設定としている。この管理の意義を検討するため、ALI/ARDS を対象に、導入後 24 時間の間 CPAP 4 cmH<sub>2</sub>O で管理する low CPAP 群と CPAP 12cmH<sub>2</sub>O で管理する high CPAP 群に無作為に割り付けし、導入 24 時間後の P/F を同一の CPAP 12cmH<sub>2</sub>O での P/F の値で比較検討した。この結果、low CPAP 群の P/F は平均 224 から 134

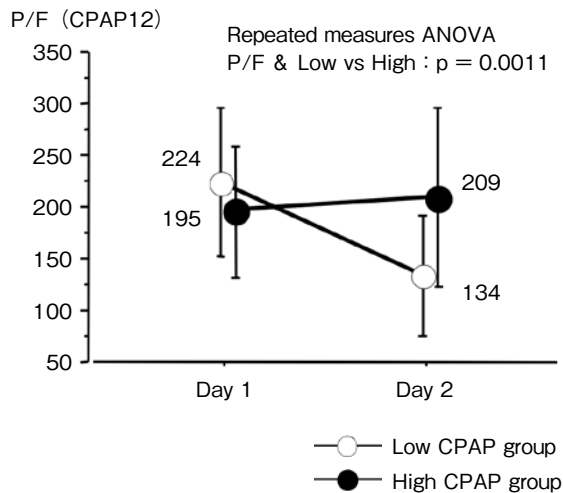


図4 導入24時間でのP/F(CPAP 12H<sub>2</sub>O)の推移

へ低下し、high CPAP 群では平均195から209と維持され、両群間でP/Fの推移に有意な差を認めた(図4)<sup>26)</sup>。この結果は、CPAP 4 H<sub>2</sub>Oで管理することにより認められたガス交換の悪化をCPAP 12cmH<sub>2</sub>Oで管理することによりある程度防ぐことを示しており、NPPVによるopen lung approachの有効性を示唆していると考えている。また筆者らはPSの使用に関しては、高炭酸ガス血症伴う場合、PSの追加により呼吸困難や頻呼吸の改善が認められ患者がNPPVを受容し易くなる場合にPEEP + PSを使用している。

一方、最近のALI症例を対象としたNPPVによるPEEP + PSとCPAPの比較検討では、酸素化の改善は同等であるが呼吸筋仕事量の観点からは前者の方がより有効との報告がされている<sup>27)</sup>。ALI/ARDSにおけるNPPVの設定条件についても更なる検討が必要であろう。

## V. 現時点におけるNPPVの限界と適応

本邦のNPPVガイドラインでは、ALI/ARDSを対象とした臨床研究は小規模でかつ対照を置いていないため、NPPVを積極的に使用すべきとの根拠にはあたらないと評価されている。しかしながら、NPPVを急性呼吸不全のfirst-lineの呼吸管理としている専門施設においては、①導入除外条件がなくとも約半数が気管挿管を必要とする点、②気管挿管のタイミングが遅れると患者に不利益となる可能性がある点、に十分留意し、すみやかに気管挿管に移行できる体制のもとで

あれば、安全に行うことが可能と考える。種々の報告から、COPD、肺切除後や免疫能低下といった挿管により合併症が生じやすいような背景のある症例においてはNPPVの有効性が報告されており、NPPVの良い適応と思われる。一方、循環動態不安定や、著明な換気努力、意識障害、多臓器不全がある症例はNPPVの適応外である。

ALI/ARDSには、多彩な要因に基づく病態が含まれる。今後、多施設でのRCTにより、ALI/ARDSの各要因におけるNPPVの有効性を検討する必要があるだろう。

## 引用文献

- 1) 近藤康博, 谷口博之: NPPVの適応の拡大. 呼吸 21: 463-469, 2002
- 2) Wood KA, Lewis L, Von Harz B, et al: The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department: Results of a randomized clinical trial. Chest 113: 1339-1346, 1998
- 3) American Thoracic Society: International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 163: 283-291, 2001
- 4) Mehta S, Hill NS: State of the Art: Noninvasive ventilation. Am J Respir Crit Care Med 163: 540-577, 2001
- 5) British Thoracic Society Standards of Care Committee: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Thorax 57: 192-211, 2002
- 6) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会編: NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン, 東京, 南江堂, 2006
- 7) Keenan SP, Sinuff T, Cook DJ, et al: Does noninvasive positive pressure ventilation improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review. Crit Care Med 32: 2516-2523, 2004
- 8) Wysocki M, Tric L, Wolff MA, et al: Noninvasive pressure support ventilation in patients with acute respiratory failure: A randomized comparison with conventional therapy. Chest 107: 761-768, 1995
- 9) Confalonieri M, Potena A, Carbone G, et al: Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 160: 1585-1591, 1999
- 10) Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al: A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 161: 807-813, 2000
- 11) Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure. Am J

- Respir Crit Care Med 168 : 1438-1444, 2003
- 12) Antonelli M, Conti G, Bui M, et al : Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation. JAMA 283 : 235-241, 2000
  - 13) Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al : Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med 344 : 817-817, 2001
  - 14) Auriant I, Jallot A, Herve P, et al : Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. Am J Respir Crit Care Med 164 : 1231-1235, 2001
  - 15) Keenan SP, Powers C, McCormack DG, et al : Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress : a randomized controlled trial. JAMA 287 : 3238-3244, 2002
  - 16) 谷口博之、近藤康博、西山理 : 人工呼吸器関連肺炎の診断と治療. 呼吸 21 : 1126-1135, 2002
  - 17) Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al : A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. N Engl J Med 339 : 429-435, 1998
  - 18) Guerin C, Girard R, Chemorin C, et al : Facial mask noninvasive mechanical ventilation reduces the incidence of nosocomial pneumonia. A prospective epidemiological survey from a single ICU. Intensive Care Med 23 : 1024-1032, 1997
  - 19) Nourdine K, Combes P, Carton MJ, et al : Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk ? A prospective clinical survey. Intensive Care Med 25 : 567-573, 1999
  - 20) Antonelli M, Conti G, Moro M, et al : Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure : a multi-center study. Intensive Care Med 27 : 41718-41728, 2001
  - 21) Antonelli M, Conti G, Esquinas A, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 35 : 18-25, 2007
  - 22) Hasegawa R, Kondoh Y, Taniguchi H, et al : Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in patients with ALI/ARDS -Analysis of the factor related to success and failure of NPPV ; Proceedings of the American Thoracic Society. Volume 2 : S2739, 2005
  - 23) 長谷川直樹 : 7. 人工呼吸器に起因する肺病態. Annual Review 呼吸器 2006. 工藤翔二、土屋了介、金沢実、大田健 (編)、中外医学社. 東京、p99 - 106、2006
  - 24) Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al : Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. JAMA. 282 : 54-61, 1999
  - 25) Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. JAMA. 289 : 2104-2112, 2003
  - 26) 近藤康博、西山理、谷口博之 : ARDS の治療戦略—非侵襲的人工呼吸 (ARDS). 日集中治療医会誌 9 (Suppl) : 93, 2002
  - 27) L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al : Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 172 : 1112-1118, 2005