

## 特集

## 高流量療法／ハイフローセラピー

## 経鼻高流量療法／ネーザルハイフローセラピー：生理学的効果

板垣大雅・西村匡司

キーワード：高流量療法，加温加湿，吸入気酸素濃度，死腔ウォッシュアウト，PEEP，呼吸仕事量

## I. はじめに

経鼻高流量療法 (nasal high flow therapy : NHFT) では、60L/min に及ぶ空気 / 酸素混合気は加温加湿され、加熱回路を通り患者へと運搬される。NHFT は開放システムであり、直接肺内外のガスの移動に携わらない。つまり、吸気に合わせて送気をしたり、呼気の排出を促したりするものではないため、NHFT それそのものが一回換気量 (tidal volume :  $V_T$ ) を変えることはない<sup>1)</sup>。しかし、適切に加温加湿された高流量ガスは数々の生理学的効果を有することが判っている (表1)<sup>2)</sup>。本稿では、NHFT の加温加湿性能、高濃度で正確な  $FiO_2$ 、死腔ウォッシュアウト効果、上気道抵抗の軽減、PEEP 効果と肺泡リクルートメントについて順次概説する。

## II. 加温加湿性能

乾燥ガスの吸入は呼吸システムに多大な悪影響を及ぼす。乾燥空気はイヌの気管内分泌物の移動を完全に停止させ<sup>3)</sup>、ヒトの培養上皮細胞に急性炎症を惹起した<sup>4)</sup>。豚を用いた研究<sup>5)</sup>では、乾燥空気の吸入によって、上皮の脱落や剝離、上皮下の血流鬱滞、粘膜浮腫、細胞浸潤を伴う線毛の脱落が広範囲に生じた。気道内に乾燥した冷たい空気が侵入すると、上気道や気管での気道抵抗は増大する<sup>6,7)</sup>。さらに、乾燥空気は鼻粘膜からの水分喪失を招き、粘膜線毛クリアランスを低下

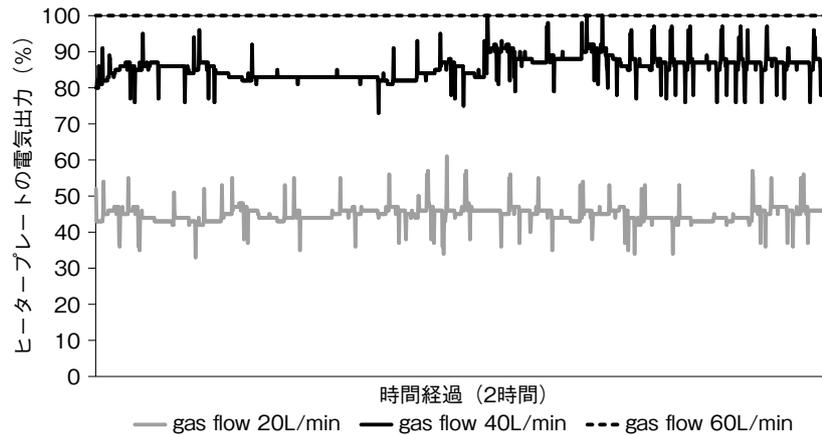
表1 NHFT の生理学的効果

1. 加温加湿による粘膜線毛クリアランスの維持
2. 高濃度で正確な  $FiO_2$
3. 解剖学的死腔のウォッシュアウト
4. 上気道抵抗の軽減
5. PEEP
6. 肺泡リクルートメント

(文献2より改変)

させる<sup>8,9)</sup>。

加温加湿していないガスを用いた従来の酸素療法では、患者不快、口鼻内の乾燥、結膜充血、鼻出血、胃拡張などが起こる<sup>10,11)</sup>。持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure : CPAP) 療法中の閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) 患者に見られる鼻閉は炎症に起因し、加温加湿によって軽減する<sup>12)</sup>。Chanques ら<sup>13)</sup>は、バブル加湿器に比べて加温加湿器を用いた場合の絶対湿度が顕著に高く ( $16 \pm 2$  vs.  $30 \pm 1$  mg/L)、NHFT 中の患者不快、乾燥感が少ないことを示した。大藤ら<sup>14)</sup>は、急性呼吸不全患者に非侵襲的人工換気 (noninvasive ventilation : NIV) を行い、口鼻マスク内の絶対湿度を24時間にわたり測定した。平均絶対湿度は  $30 \pm 3$  mg/L で、加温加湿器の設定やリーク量の影響を受け、同じ設定でも個人差があった。高流量ガスにより気道内分泌物は乾燥・固形化し、致命的な気道閉塞の原因となる<sup>15)</sup>。一方で適切な加温加湿は、気道攣縮の軽減、粘膜線毛クリアランスの改善、分泌物の排出促進に寄与し、無気肺を予防して換気血流比や酸素化を改善する<sup>9)</sup>。



**図1 加温加湿器 MR850 (Fisher & Paykel) のヒータープレート電気出力**  
 チャンバー MR290 および加温回路 RT202 (共に Fisher & Paykel) を併用し、3つの異なる流量で NHFT を行った。MR850 はチャンバー出口温度が 37℃、回路出口温度が 40℃となるよう設定されたが、60L/min では電気出力が常時 100%となり、設定温度を下回った。(文献1 から引用改変)

NHFT は 60L/min に及ぶ流量で医療ガスを投与する酸素療法であり、NIV と同様に不適切な加温加湿は合併症を引き起こす。NHFT では定常流のガスが開放システム内を流れるため、常に一定量の水蒸気が供給される。ただし、自発呼吸の  $V_T$  や吸気流量は常に変動するため<sup>16,17)</sup>、患者の吸気流量が NHFT の流量を上回ると、患者は一部大気を吸入し、絶対湿度は低下する。また、加温加湿器の性能も絶対湿度に影響する。加温加湿器 MR850 とチャンバー MR290 を併用した Optiflow system (Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand) では、60L/min の流量においてヒータープレートの電気出力は常時 100%となり (図 1)、絶対湿度は 40L/min に比べて低値となる<sup>1,18)</sup>。より高流量で NHFT を行う場合、加湿が不十分となる可能性に注意が必要である。また、AIRVO2 (Fisher & Paykel, Auckland, New Zealand) の加温加湿チャンバーは MR290 に比べてサイズが大きく、水蒸気の発生量は Optiflow よりも多い<sup>19)</sup>。

NHFT では結露を予防するために通常加温回路を用いる。回路内に結露が生じると水滴が鼻内に噴霧され、睡眠障害などを招く。近田ら<sup>18)</sup>は NHFT 中の結露量に与える要因を調べた基礎研究の中で、室内温度、流量、加温回路のデザインが関連する要因であると、中でも室内温度が最も重要な因子だとしている。

NHFT におけるガスの状態は必ずしも 37℃で 100%の湿度ではなく、患者の呼吸パターン、流量、加温加

湿システム、室内温度などの影響を受けることに注意が必要である。

### Ⅲ. 高濃度で正確な $FiO_2$

通常、安静時の最大吸気流量は 30 ~ 40L/min であるため<sup>20)</sup>、低流量酸素療法では供給酸素が大気によって希釈され、 $FiO_2$ は低下する。一方、高流量システムである NHFT では、ガス流量が患者の吸気流量を上回るほど、実際の  $FiO_2$  は設定濃度に近づき、安定する<sup>21,22)</sup>。15L/min から 45L/min への流量の増加は、気管内で測定した  $FiO_2$  を 60%から 90%に増加させた<sup>23)</sup>。しかし、重労作中の平均最大吸気流量は 70L/min を超え<sup>20,24)</sup>、大気による供給ガスの希釈は容易に起こり得る。近田ら<sup>25)</sup>は、モデル肺を用いた基礎研究の中で、NHFT 中の  $FiO_2$  を異なる流量、呼吸回数、 $V_T$ 、鼻カニューラを用いて測定した。40L/min 以下の流量では、 $V_T$  の増加に伴い  $FiO_2$  は有意に低下し、設定  $FiO_2$  が高いほど実測値は設定値から乖離した (図 2)。また、呼吸回数や鼻カニューラのサイズは  $FiO_2$  に影響しなかった。Ritchie ら<sup>26)</sup>は、健常ボランティアに NHFT を行い、下咽頭で  $FiO_2$  を測定した。30L/min 以上における安静鼻呼吸中の  $FiO_2$  は設定値にほぼ等しかったものの、呼吸促進状態を想定した運動時の最大吸気流量は 90L/min を超え、 $FiO_2$  が 0.2 低下した。これらより、安定した  $FiO_2$  を得るためには、患者の吸気努力や重症度に見合った流量設定が必要である。

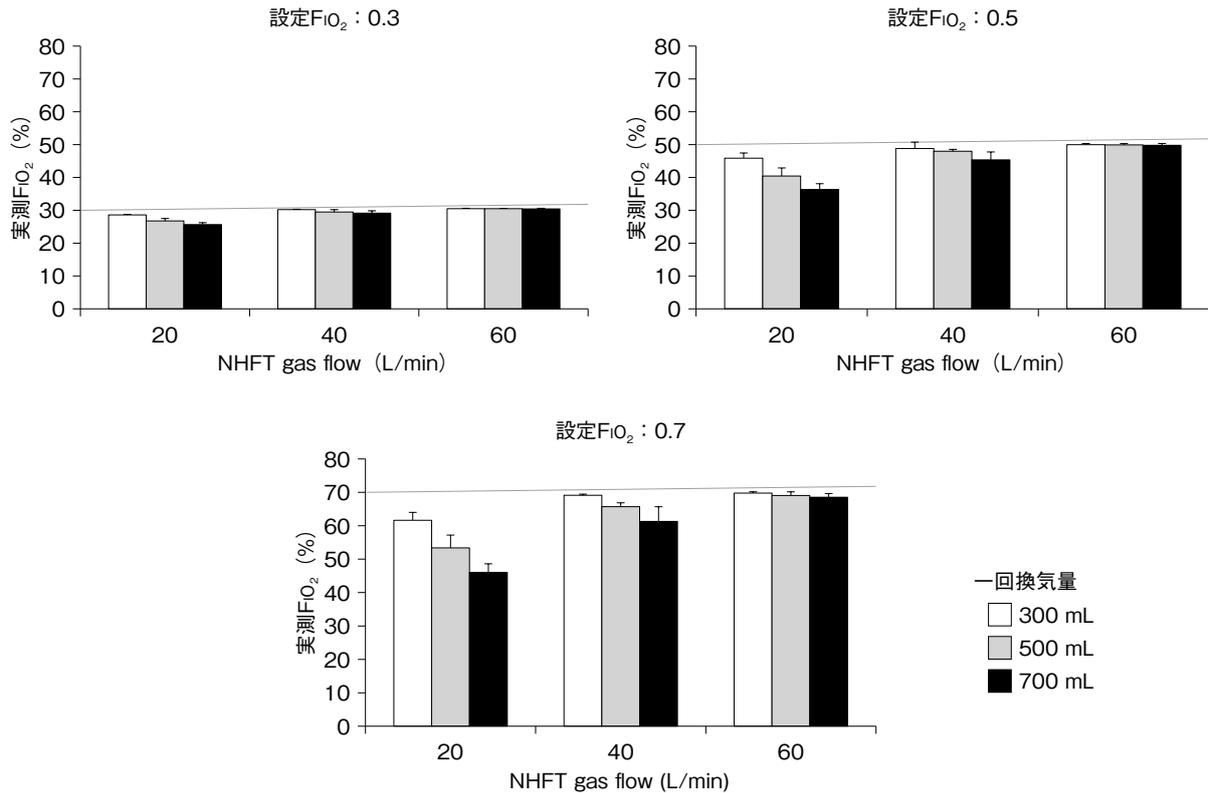


図2  $F_{iO_2}$  に与える  $V_T$  および NHFT 流量の影響

20L/min および 40L/min では、すべての設定  $F_{iO_2}$  において実測  $F_{iO_2}$  は  $V_T$  の影響を受けた。60L/min では、設定  $F_{iO_2}$  0.7 のみで実測  $F_{iO_2}$  は  $V_T$  の影響を受けた。(文献 25 から引用改変)

Wettstein ら<sup>27)</sup> は、健常ボランティアへの 1 ~ 15L/min の経鼻酸素投与における咽頭内  $F_{iO_2}$  が、閉口時に比べて開口時で有意に高値であったと報告した。開口することによって呼気時に鼻咽頭内が効率よくウォッシュアウトされ、解剖学的リザーバーが拡大したためと考察している。一方 30L/min 以上の NHFT において、開口時の  $F_{iO_2}$  が閉口時に比べて低かったとする報告<sup>26)</sup> もあり、口呼吸による大気の吸入を原因として挙げている。

#### IV. 解剖学的死腔のウォッシュアウト効果

NHFT による高流量ガス投与は、気管内吹送法 (tracheal gas insufflation)<sup>28)</sup> と同様に、鼻咽頭内の呼気ガスを洗い出すことで  $CO_2$  の再呼吸を防ぎ、解剖学的リザーバーを拡大する<sup>29,30)</sup>。Spence ら<sup>31)</sup> は、シリコン製の鼻腔モデルを用いた基礎研究で、NHFT 中のガス流を観察し、流体力学的な変化を報告した。特に NHFT によって生じるガスの再循環特性が、鼻咽頭内の  $CO_2$  を洗い出し  $F_{iO_2}$  を増加した。Frizzola ら<sup>32)</sup> は、新生ブ

タの急性肺傷害モデルに NHFT を行い、流量と  $CO_2$  除去効果および酸素化との関係を調べた。結果、NHFT はリーク量に関係なく流量依存性に  $CO_2$  を除去し、酸素化を改善した。この効果はある一定の流量以上では見られないことから、気道内圧よりも流量が死腔ウォッシュアウト効果に関係していると考えられた。

解剖学的死腔が減少すると、結果として適正な換気の維持に必要な分時換気量 (minute ventilation:  $\dot{V}_E$ ) が減少し、呼吸仕事量 (work of breathing: WOB) が低下する<sup>30)</sup>。NHFT による呼吸回数の減少は、主要な臨床研究<sup>22,33~39)</sup> における最も共通した所見である (図 3)。筆者ら<sup>33)</sup> は、インダクタンス式プレチスモグラフィを用いて軽度~中等度の抜管後呼吸不全患者の胸郭と腹部の運動の同調性を調査し、NHFT による呼吸パターン改善効果を証明した (図 4)。同研究では、胸腹部のインダクタンス変化から推定した  $V_T$  と  $PaCO_2$  は NHFT によって変化せず、呼吸回数のみ減少した。 $\dot{V}_E$  ( $V_T \times$  呼吸回数) が減少した一方で、有効肺換気量 ( $PaCO_2$ ) が維持された理由として、死腔換気量 ( $\dot{V}_E$

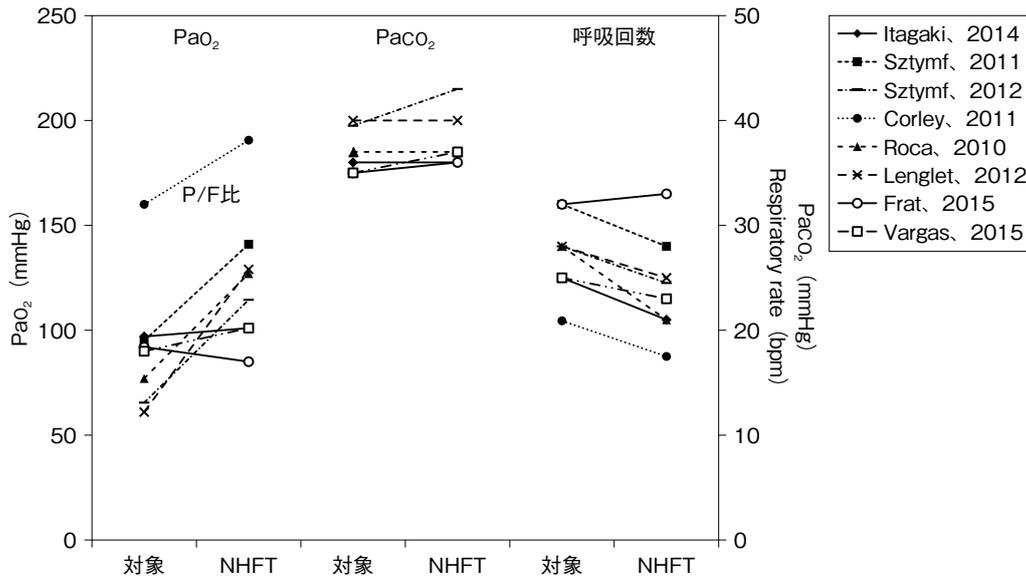


図3 臨床研究における NHFT 中の PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、呼吸回数の変化  
 対象はいずれも低流量酸素マスク。1 研究（文献 36）のみ PaO<sub>2</sub> の代わりに P/F 比を表示した。

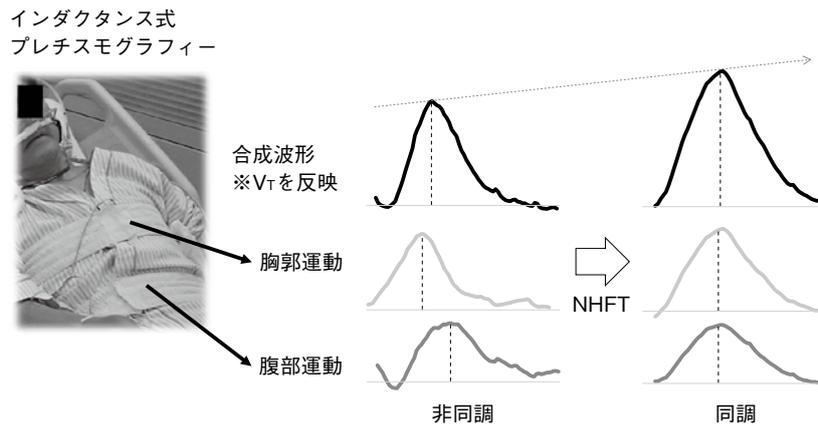


図4 NHFT による呼吸パターンの改善  
 インダクタンス式プレチスモグラフィーを用いて、胸郭および腹部のインダクタンス変化を測定した。胸郭運動と腹部運動のタイミングのずれがNHFTによって軽減した。合成波形の振幅の増大は、NHFTによる V<sub>T</sub> の増加を示唆する。

- $\dot{V}_A$  (minute alveolar ventilation: 分時肺胞換気量) の減少が考えられた。呼吸パターンが改善した理由は明確ではないが、解剖学的死腔の減少および上気道抵抗の軽減(後述)による呼吸回数の減少が主たる要因と考えた。

NHFTは死腔を増加させない唯一の非侵襲的呼吸療法である<sup>1)</sup>。マスクを用いた低流量酸素投与ではCO<sub>2</sub>の再呼吸は避けられない。死腔が増加した状態で肺胞換気量を一定に保つためには、 $\dot{V}_E$ の増加が必要で、これには呼吸回数の増加もしくはV<sub>T</sub>の増加、またはその両方が求められる。NHFTは圧や量をターゲットと

した換気補助を行うことなく、自発呼吸患者のWOBを軽減することは特筆に値する。

### V. 上気道抵抗の軽減

鼻呼吸において、吸気時の陰圧は鼻咽頭の虚脱をきたし、上昇した気道抵抗はWOBを増加する。これはOSAS患者で顕著である<sup>40)</sup>。NHFTでは吸気時にも低いレベルの気道内陽圧が発生する(図5)<sup>41, 42)</sup>。Millerら<sup>43)</sup>は、未熟児におけるnasal CPAP(NCPAP)が声門上の抵抗を最大60%減じることを示し、その効果は陽圧による上気道の「ステント効果」だとした。Saslow

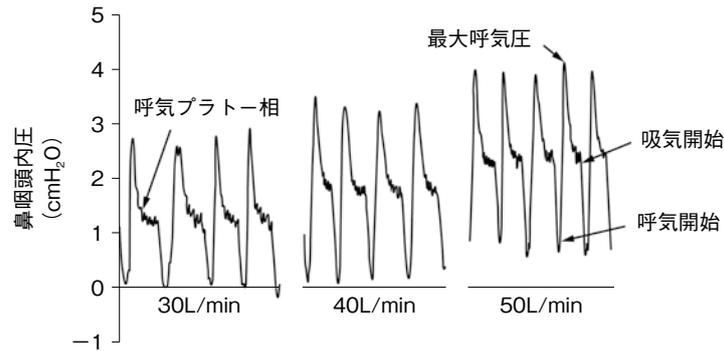


図5 30、40、50L/minの流量でNHFTを行った場合の気道内圧波形  
 流量の増加に従い、呼気プラトー圧は上昇する。40L/min以下では、吸気時に  
 気道内圧はほぼ0まで低下する。(文献49から引用改変)

ら<sup>44)</sup>は、未熟児に3～5L/minのNHFTと6cmH<sub>2</sub>OのNCPAPを行い、食道内圧-容量曲線から求めたWOBが同等であったと報告した。また、NHFT 5L/minでの吸気終末食道内圧がNCPAPに比べて有意に低値(1.32 vs. 1.76cmH<sub>2</sub>O)だったことを受け、Dysartら<sup>29)</sup>は、陽圧よりも患者の吸気流量に見合った、もしくはそれを上回る高ガス流量がNHFTの上気道抵抗軽減の本態だと推察している。上記より、NHFTのWOB軽減のメカニズムには未だ不明な点がある。

## VI. PEEP効果と肺泡リクルートメント

NHFTは開放システムであるが、持続的に経鼻投与された高流量ガスは呼气流に抗し、気道内圧を上昇させる。人工呼吸器におけるPEEPとは異なり、呼気相全体に一定の圧がかかるのではなく、呼気開始直後に最も気道内圧が上昇し、呼気終末にかけて圧は低下し、吸気相の圧は0付近まで低下する(図5)。Lamplandら<sup>45)</sup>は、新生児モデル肺を用いた基礎研究において、NHFTの流量に応じた気道内圧の上昇と圧制御バルブの必要性を説いた。同時に行った未熟児を対象とした臨床研究では、流量に応じた呼気終末食道内圧の上昇を認めたものの、患者内および患者間の変動が大きく、気道内圧の予測は困難だとしている。この他にも、新生児NHFTにおける気道内圧について複数報告<sup>44, 46, 47)</sup>があるが、発生する圧にはリークの影響などで大きな違いがある。GrovesとTobin<sup>41)</sup>による成人ボランティアを対象とした研究では、40L/minにおいて閉口時5.5cmH<sub>2</sub>O、開口時2.2cmH<sub>2</sub>Oの咽頭内圧が発生した。これ以降、同様の検証が健常ボランティア<sup>26, 48)</sup>、慢性閉

塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)および特発性肺線維症患者<sup>49)</sup>、心臓手術後患者<sup>36, 42, 50, 51)</sup>などで行われた。Parkeらの心臓手術後患者を対象とした研究<sup>42)</sup>では、NHFT 30、40、50L/minにおける平均鼻咽頭内圧がそれぞれ、閉口時1.9、2.6、3.3cmH<sub>2</sub>O、開口時1.0、1.3、1.7cmH<sub>2</sub>Oだった。また、50L/minでの下咽頭内圧が7.1cmH<sub>2</sub>Oだったとする報告<sup>26)</sup>がある一方、気管切開口より測定した気道内圧が、45L/minにおいて閉口時に2.3cmH<sub>2</sub>O、開口時にほぼ0だったとする報告<sup>23)</sup>もある。これら研究による気道内圧の違いは、測定部位の違いが一因と考えられるが、NHFT中の気道内圧が開口状態や上気道の解剖、鼻カニュラの装着具合などに影響を受ける予測し難い効果であることの表れだといえる。

Corleyら<sup>36)</sup>は、心臓手術後患者に低流量酸素療法とNHFTを行い、electrical impedance tomography(EIT)を用いた肺容量(end-expiratory lung impedance: EELI)測定と咽頭内圧測定を行った。35L/minでのNHFTは咽頭内圧(+3.0cmH<sub>2</sub>O)とEELI(+25.6%)を増加し、呼吸回数の減少とP/F比の増加を伴った。また、EELIは咽頭内圧に相関して増加し、その効果はBMI(body mass index)の大きな患者においてより顕著だった。Rieraら<sup>52)</sup>は、健常成人にNHFTを行い、EITを用いて仰臥位と腹臥位とでEELIを測定した。仰臥位において腹側肺優位にEELIが増加した。一方、腹臥位では肺局所のインピーダンス変化がより均一であり、EELIの増加は軽度だった。近年Parkeら<sup>53)</sup>は健常ボランティアを対象とし、100L/minに及ぶ高流量でNHFTを行い、EITを用いてEELIを測定

した。気道内圧と EELI は流量に比例して増加した。これらの肺胞リクルートメントが、NHFT によって発生した低い気道内陽圧のみによる効果なのかどうかについては、さらなる検討が必要である。

## VII. おわりに

NHFT の生理学的効果を概説した。その簡便さと耐容性から幅広い状況で用いられるようになったが、患者や病態ごとに確立されたプロトコルがあるわけではない。生理学的効果を知ることなく使用することは、個々の患者に最適な呼吸管理を提供できないばかりでなく、NHFT の限界を見誤り、患者の予後に影響する気管挿管の遅れ<sup>54)</sup>を招く可能性があることを強調したい。

本稿の全ての著者に規定された COI はない。

### 参考文献

- 1) Nishimura M : High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults : physiological benefits, indication, clinical benefits, and adverse effects. *Respir Care*. 2016 ; 61 : 529-41.
- 2) Ricard JD : High flow nasal oxygen in acute respiratory failure. *Minerva Anesthesiol*. 2012 ; 78 : 836-41.
- 3) Hirsch JA, Tokayer JL, Robinson MJ, et al : Effects of dry air and subsequent humidification on tracheal mucous velocity in dogs. *J Appl Physiol*. 1975 ; 39 : 242-6.
- 4) Chidekel A, Zhu Y, Wang J, et al : The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells. *Pulm Med*. 2012 ; 2012 : 380686.
- 5) Barbet JP, Chauveau M, Labbé S, et al : Breathing dry air causes acute epithelial damage and inflammation of the guinea pig trachea. *J Appl Physiol*. 1988 ; 64 : 1851-7.
- 6) Fontanari P, Burnet H, Zattara-Hartmann MC, et al : Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *J Appl Physiol*. 1996 ; 81 : 1739-43.
- 7) Fontanari P, Zattara-Hartmann MC, Burnet H, et al : Nasal eupnoic inhalation of cold, dry air increases airway resistance in asthmatic patients. *Eur Respir J*. 1997 ; 10 : 2250-4.
- 8) Van Oostdam JC, Walker DC, Knudson K, et al : Effect of breathing dry air on structure and function of airways. *J Appl Physiol*. 1986 ; 61 : 312-7.
- 9) Salah B, Dinh Xuan AT, Fouilladieu JL, et al : Nasal mucociliary transport in healthy subjects is slower when breathing dry air. *Eur Respir J*. 1988 ; 1 : 852-5.
- 10) Campbell EJ, Baker MD, Crites-Silver P : Subjective effects of humidification of oxygen for delivery by nasal cannula. A prospective study. *Chest*. 1988 ; 93 : 289-93.
- 11) Berk JL, Lenner KA, McFadden ER Jr : Cold-induced bronchoconstriction : role of cutaneous reflexes vs. direct airway effects. *J Appl Physiol*. 1987 ; 63 : 659-64.
- 12) Koutsourelakis I, Vagiakis E, Perraki E, et al : Nasal inflammation in sleep apnoea patients using CPAP and effect of heated humidification. *Eur Respir J*. 2011 ; 37 : 587-94.
- 13) Chanques G, Constantin JM, Sauter M, et al : Discomfort associated with underhumidified high-flow oxygen therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2009 ; 35 : 996-1003.
- 14) Oto J, Imanaka H, Nishimura M : Clinical factors affecting inspired gas humidification and oral dryness during non-invasive ventilation. *J Crit Care*. 2011 ; 26 : 535. e9-535. e15.
- 15) Wood KE, Flaten AL, Backes WJ : Inspissated secretions : a life-threatening complication of prolonged noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2000 ; 45 : 491-3.
- 16) Tobin MJ, Mador MJ, Guenther SM, et al : Variability of resting respiratory drive and timing in healthy subjects. *J Appl Physiol*. 1988 ; 65 : 309-17.
- 17) Benchetrit G : Breathing pattern in humans : diversity and individuality. *Respir Physiol*. 2000 ; 122 : 123-9.
- 18) Chikata Y, Unai K, Izawa M, et al : Inspiratory tube condensation during high-flow nasal cannula therapy : a bench study. *Respir Care*. 2016 ; 61 : 300-5.
- 19) Chikata Y, Izawa M, Okuda N, et al : Humidification performance of two high-flow nasal cannula devices : a bench study. *Respir Care*. 2014 ; 59 : 1186-90.
- 20) Anderson NJ, Cassidy PE, Janssen LL, et al : Peak inspiratory flows of adults exercising at light, moderate and heavy work loads. *J Int Soc Respir Prot*. 2006 ; 23 : 53-63.
- 21) Spoletini G, Alotaibi M, Blasi F, et al : Heated humidified high-flow nasal oxygen in adults : mechanisms of action and clinical implications. *Chest*. 2015 ; 148 : 253-61.
- 22) Sztrymf B, Messika J, Bertrand F, et al : Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients : a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011 ; 37 : 1780-6.
- 23) Chanques G, Riboulet F, Molinari N, et al : Comparison of three high flow oxygen therapy delivery devices : a clinical physiological cross-over study. *Minerva Anesthesiol*. 2013 ; 79 : 1344-55.
- 24) Roca O, Hernández G, Díaz-Lobato S, et al : Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care*. 2016 ; 20 : 109.
- 25) Chikata Y, Onodera M, Oto J, et al : F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> in an adult model simulating high-flow nasal cannula therapy. *Respir Care*. 2017 ; 62 : 193-8.
- 26) Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, et al : Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. *Anaesth Intensive Care*. 2011 ; 39 : 1103-10.
- 27) Wettstein RB, Shelledy DC, Peters JI : Delivered oxygen

- concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respir Care*. 2005 ; 50 : 604-9.
- 28) Ravenscraft SA, Shapiro RS, Nahum A, et al : Tracheal gas insufflation : catheter effectiveness determined by expiratory flush volume. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 ; 153 : 1817-24.
  - 29) Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al : Research in high flow therapy : mechanisms of action. *Respir Med*. 2009 ; 103 : 1400-5.
  - 30) Möller W, Celik G, Feng S, et al : Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models. *J Appl Physiol*. 2015 ; 118 : 1525-32.
  - 31) Spence CJT, Buchmann NA, Jermy MC : Unsteady flow in the nasal cavity with high flow therapy measured by stereoscopic PIV. *Exp Fluids*. 2012 ; 52 : 569-79.
  - 32) Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, et al : High-flow nasal cannula : Impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr Pulmonol*. 2011 ; 46 : 67-74.
  - 33) Itagaki T, Okuda N, Tsunano Y, et al : Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients. *Respir Care*. 2014 ; 59 : 70-4.
  - 34) Sztrymf B, Messika J, Mayot T, et al : Impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on intensive care unit patients with acute respiratory failure : a prospective observational study. *J Crit Care*. 2012 ; 27 : 324.e9-13.
  - 35) Roca O, Riera J, Torres F, et al : High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respir Care*. 2010 ; 55 : 408-13.
  - 36) Corley A, Caruana LR, Barnett AG, et al : Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *Br J Anaesth*. 2011 ; 107 : 998-1004.
  - 37) Lenglet H, Sztrymf B, Leroy C, et al : Humidified high flow nasal oxygen during respiratory failure in the emergency department : feasibility and efficacy. *Respir Care*. 2012 ; 57 : 1873-8.
  - 38) Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al : High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 ; 372 : 2185-96.
  - 39) Vargas F, Saint-Leger M, Boyer A, et al : Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects. *Respir Care*. 2015 ; 60 : 1369-76.
  - 40) Shepard JW, Burger CD : Nasal and oral flow-volume loops in normal subjects and patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1990 ; 142 : 1288-93.
  - 41) Groves N, Tobin A : High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care*. 2007 ; 20 : 126-31.
  - 42) Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP : The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care*. 2011 ; 56 : 1151-5.
  - 43) Miller MJ, DiFiore JM, Strohl KP, et al : Effects of nasal CPAP on supraglottic and total pulmonary resistance in preterm infants. *J Appl Physiol*. 1990 ; 68 : 141-6.
  - 44) Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, et al : Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *J Perinatol*. 2006 ; 26 : 476-80.
  - 45) Lampland AL, Plumm B, Meyers PA, et al : Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. *J Pediatr*. 2009 ; 154 : 177-82.
  - 46) Spence KL, Murphy D, Kilian C, et al : High-flow nasal cannula as a device to provide continuous positive airway pressure in infants. *J Perinatol*. 2007 ; 27 : 772-5.
  - 47) Hasan RA, Habib RH : Effects of flow rate and airleak at the nares and mouth opening on positive distending pressure delivery using commercially available high-flow nasal cannula systems : a lung model study. *Pediatr Crit Care Med*. 2011 ; 12 : e29-33.
  - 48) Sim MA, Dean P, Kinsella J, et al : Performance of oxygen delivery devices when the breathing pattern of respiratory failure is simulated. *Anaesthesia*. 2008 ; 63 : 938-40.
  - 49) Bräunlich J, Beyer D, Mai D, et al : Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respiration*. 2013 ; 85 : 319-25.
  - 50) Parke R, McGuinness S, Eccleston M : Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth*. 2009 ; 103 : 886-90.
  - 51) Parke RL, McGuinness SP : Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care*. 2013 ; 58 : 1621-4.
  - 52) Riera J, Pérez P, Cortés J, et al : Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume : a cohort study using electrical impedance tomography. *Respir Care*. 2013 ; 58 : 589-96.
  - 53) Parke RL, Bloch A, McGuinness SP : Effect of very-high-flow nasal therapy on airway pressure and end-expiratory lung impedance in healthy volunteers. *Respir Care*. 2015 ; 60 : 1397-403.
  - 54) Kang BJ, Koh Y, Lim CM, et al : Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med*. 2015 ; 41 : 623-32.