

◎原 著◎

喘息発作急性期における非侵襲的陽圧換気の有用性に関する
後方視的検討牧口友紀¹⁾・小林誠一²⁾・小野祥直²⁾・矢内 勝²⁾・一ノ瀬正和³⁾

キーワード：喘息発作, NPPV

要 旨

背景・目的：非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）の喘息発作急性期における検討は少ない。喘息発作で急性Ⅱ型呼吸不全を呈し当院に入院した患者へのNPPVの有用性を後方視的に検討した。

方法：2014年1月～2019年7月に当院に喘息発作と診断され入院し、来院時急性Ⅱ型呼吸不全を呈した患者を、通常治療群・NPPV導入群に分け、両群の背景、経過を比較検討した。

結果：入院229名のうち、50名が急性Ⅱ型呼吸不全を呈し、1名に気管挿管、10名にNPPVが導入され、39名が酸素投与のみだった。NPPV群は設定不明の2名を除外、8名で検討した。NPPV施行群と通常治療群の背景に差はなく、在院日数も同等で、死亡例や気管挿管例はなかった。NPPV群はS/Tモード5名、CPAPモード3名で、導入後の動脈血液ガス分析は、pHは有意に改善し（ 7.28 ± 0.06 vs 7.37 ± 0.04 , $p=0.008$ ）、 PaCO_2 も有意に低下した（ $60.8 \pm 9.8 \text{ mmHg}$ vs $45.4 \pm 5.1 \text{ mmHg}$, $p=0.008$ ）が、気胸が1例見られた。

結語：喘息発作急性期でもNPPVは有用な可能性があるが、安全性に留意する必要がある。

I. 序 文

喘息発作における呼吸管理について標準的な方法は気管挿管による人工呼吸管理とされている（NPPVガイドライン¹⁾）。非侵襲的陽圧換気（noninvasive positive pressure ventilation：NPPV）は近年さまざまな呼吸不全に対して利用され、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）やうっ血性心不全に対しての有用性が確立している。喘息発作急性期におけるNPPVの有用性については確立していないものの、近年使用例が増えてきており、先のガイドラインでも試みてもよいとされており、エビデンスレベルⅡ、推奨度C1とされている。今回、我々は実

臨床における喘息発作急性期NPPV管理の有用性と安全性を後方視的に解析した。

II. 対象・方法

2014年1月から2019年7月にかけて当院に喘息発作と診断され入院した患者のうち、来院時急性Ⅱ型呼吸不全を呈した患者を診療録にもとづいて全例抽出した。喘息の診断は「喘息予防・管理ガイドライン2018」にもとづいた²⁾。人工呼吸を要した患者、NPPVを導入した患者、酸素投与のみで通常治療を行った患者、それぞれの割合を算出した。

次に、通常治療群とNPPV施行群、両群における臨床背景を比較した。背景には年齢、男女比、吸入ステロイド薬（inhaled corticosteroids：ICS）の定期吸入の有無、来院時の動脈血液ガス分析、過去1年間の喘息発作による入院歴、喫煙歴（pack-years）、入院前後1年以内に施行された肺機能検査における気流閉塞（気

1) 元 石巻赤十字病院 呼吸器内科
現 弘前大学大学院医学研究科 呼吸器内科学講座
2) 石巻赤十字病院 呼吸器内科
3) 東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野
[受付日：2019年8月30日 採択日：2020年2月29日]

管支拡張薬吸入後の $FEV_1/FVC < 70\%$ の有無、対予測一秒量($\%FEV_1$)、ピークフロー($\%PEF$)、および喘息とCOPDのオーバーラップ(asthma and COPD overlap: ACO)の割合を含めた。ACOの診断基準は「喘息とCOPDのオーバーラップ診断と治療の手引き2018」に従った³⁾。なお、肺機能検査の欠測が通常治療群では10名あり、除外して計算した。同様にACOの有無を判別できない者が通常治療群で4名、NPPV群で1名おり、これらを除外して計算した。

さらにNPPV施行群については、治療の詳細について検討した。具体的にはNPPV導入までに要した時間、NPPV導入者、設定(モード、サポート圧、PEEP、呼吸回数)、喘息発作急性期の全身性ステロイドおよび短時間作用型 β_2 刺激吸入薬(Short acting β_2 agonist: SABA)使用の有無、について検討した。SABA吸入は原則として6時間毎、1日4回を回路内スパーサーから投与し、必要に応じて追加吸入を許可した。治療経過についても検討し、NPPV導入前・後(1~2時間後)における動脈血液ガス分析(pH、 $PaCO_2$)の変化、装着から離脱までの日数、合併症(気胸、死亡の有無)について後方視的に検討した。

両群の連続変数の比較についてはWilcoxon順位和検定、比率の比較についてはFisher正確検定を、導入前後のpH、 $PaCO_2$ の比較については対応のある2標本t検定の手法、を用いて計算した。統計ソフトはJMP pro 14.2.0を使用し、0.05未満の場合に有意と判定した。なお、本研究は石巻赤十字病院倫理委員会で倫理審査を受け承認されている(承認番号19-14)。

Ⅲ. 結 果

229名が喘息発作で入院し、うち来院時急性II型呼吸不全を呈していた患者は50名(21.8%)であった(図1)。初療担当医により1名(2%)が気管挿管による人工呼吸管理を施行され、酸素投与のみの通常治療群は39名(78%)で、10名(20%)にNPPVが導入されていた。なお、来院時I型呼吸不全を呈した患者で、その後NPPVが導入された者はなかった。救急外来で気管挿管やNPPVを導入し、そのまま入院せずに死亡した症例はなかった。また、来院時II型呼吸不全を呈した通常治療群で、入院経過中にNPPVに移行した症例もなかった。

通常治療群およびNPPV群の臨床背景を比較検討し

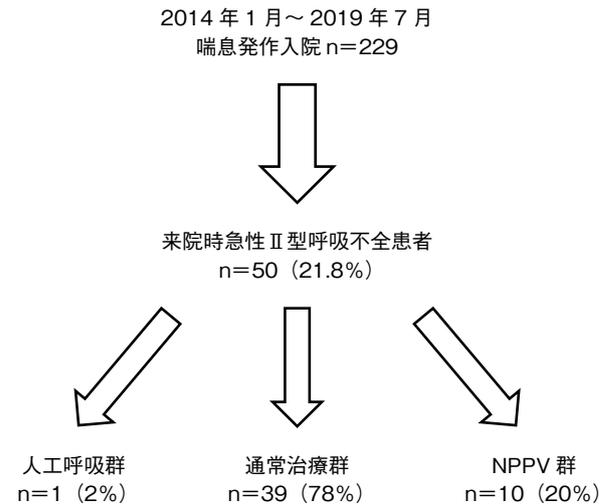


図1 喘息発作で来院時急性II型呼吸不全を呈した患者とその後の治療

た(表1)。年齢、性別、ICSの定期吸入の有無、過去1年間の発作による入院歴、喫煙歴、気流閉塞の有無、 $\%FEV_1$ 、 $\%PEF$ 、ACOの割合について、両群で差は見られなかった。来院時の動脈血液ガス分析ではNPPV群は通常治療群と比較してpHは有意に低く、かつ $PaCO_2$ は有意に高かったものの、経過中の死亡、気管挿管への移行は両群で差がなく、在院日数も有意差を認めなかった。

次にNPPV治療群の詳細について検討した。初療からNPPV導入までに要した時間は、1名を除き、60分以内であった。NPPV群での治療内容についても検討した。NPPV導入に関与した医師は、6名(75%)が一般内科当番医、2名(25%)が呼吸器専門医だった。初療担当医が一般内科当番医だった場合には、翌日に全例が呼吸器専門医に引き継がれた。設定は持続気道陽圧(continuous positive airway pressure: CPAP)が3名(37.5%)、Spontaneous/Timed(S/T)が5名(62.5%)で、PEEPの中央値は $5.5\text{cmH}_2\text{O}$ (4分位範囲: $4.75 \sim 6.25\text{cmH}_2\text{O}$)だった。NPPV導入例全例に全身性ステロイド、およびSABA吸入が行われていた。

さらにNPPV群の治療経過についても検討した。NPPV導入後1~2時間後に動脈血液ガス分析で再評価がなされ、pHは有意に改善し(7.28 ± 0.06 vs 7.37 ± 0.04 , $p=0.008$)、 $PaCO_2$ も有意に低下した(60.8 ± 9.8 mmHg vs 45.4 ± 5.1 mmHg, $p=0.008$)。人工呼吸器離脱までの日数は中央値2日(4分位範囲: 1~4日)で、気胸はS/Tモード群で1例見られたが、死亡例は見ら

表 1 通常治療群と NPPV 群の臨床背景の比較

	通常治療群	NPPV 群	p
n	39	8	
年齢	51 (40.5 ~ 67)	58 (46 ~ 69)	0.25
性別、男 (%)	22 (56.4)	2 (25)	0.13
ICS、n (%)	17 (43.6)	4 (50)	1.0
来院時 pH	7.34 (7.29 ~ 7.38)	7.28 (7.22 ~ 7.33)	0.02
来院時 PaCO ₂ , mmHg	51.2 (46.8 ~ 54.5)	59.9 (55 ~ 71.7)	0.02
前年の入院歴あり、n (%)	6 (15.4)	2 (25)	0.51
喫煙歴、pack-years	8.3 (0 ~ 23.8)	1 (0 ~ 20.8)	0.55
気流閉塞、n (%)	15 (51.7)	7 (87.5)	0.11
%FEV ₁	69.5 (49.4 ~ 86.3)	66.9 (56.4 ~ 75.4)	0.75
%PEF	64 (53.4 ~ 82.7)	59.1 (49.2 ~ 64.9)	0.29
ACO、n (%)	18 (51.4)	3 (42.9)	1.0
死亡、n (%)	0 (0)	0 (0)	1.0
気管挿管、n (%)	0 (0)	0 (0)	1.0
在院日数、日	8 (6 ~ 11)	12.5 (9.5 ~ 13.5)	0.17

数値は中央値 (%もしくは4分位範囲)で記載。太字は p<0.05 を示す。

ICS : inhaled corticosteroids

FEV₁ : forced expiratory volume in one second

FVC : forced vital capacity

PEF : peak expiratory flow

ACO : asthma and COPD overlap

表 2 呼吸器設定の詳細

症例	モード	Pressure support (cmH ₂ O)	PEEP (cmH ₂ O)	設定呼吸回数 (回/分)
1	CPAP	0	5	0
2	S/T	15	4	不詳
3*	S/T	5	7	20
4	S/T	3	5	12
5	S/T	6	6	不詳
6	CPAP	0	6	0
7	CPAP	0	6	0
8	S/T	4	4	12

* 症例 3 は気胸を併発した症例を示している。

S/T : Spontaneous/ Timed

CPAP : continuous positive airway pressure

PEEP : positive end-expiratory pressure

れなかった。気胸を併発した症例 3 を含め、全例の詳細な NPPV 設定を示した (表 2)。

IV. 考 察

喘息死は近年減少傾向にあるが、我が国では 2016 年でもいまだ 1,400 名を超える年間喘息死患者がいる²⁾。標準的な発作に対する治療を施しても呼吸管理の必要な症例が存在する。標準的な呼吸管理は気管挿管によ

る人工呼吸管理とされているが、呼吸管理の不要な患者と比較すると死亡率が 3 倍であり⁴⁾、その背景には気胸、人工呼吸器関連肺炎など人工呼吸器管理特有の合併症、管理の煩雑さが挙げられる。近年さまざまな呼吸不全において NPPV が頻用され、とくに COPD 増悪、うっ血性心不全に対する有用性が確立されている^{5,6)}。NPPV はそのメカニズムから、喘息発作においても有用と考えられる。EPAP (expiratory positive

airway pressure) あるいは PEEP を設定することが、内因性 PEEP を打ち消し、中枢から末梢へ気流が生じるために必要な肺内外圧較差を低下させることで、吸気時の呼吸仕事量を減じることができる⁷⁾。また EPAP や PEEP の直接的な気管支拡張効果により呼気流速を改善する⁸⁾。さらに換気不全を伴う場合には IPAP (inspiratory positive airway pressure) を上げ、サポート圧を設定することにより換気量を保証し、呼吸仕事量を減じる⁹⁾。喘息発作急性期にルーチンに NPPV を使用するべきであるのかは明らかになっていないが、NPPV の有用性を述べた報告¹⁰⁾ や、挿管人工呼吸管理と比較し NPPV のほうが死亡率や在院日数が少ないとの報告もある¹¹⁾。

今回のリアルワールドの検討では、入院を要する喘息発作の中で急性 II 型呼吸不全を呈する重度の発作が 20% 以上もあることが明らかとなった。今回、唯一の気管挿管症例は、鼻茸、慢性副鼻腔炎のある 64 歳男性で、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) 内服により誘発された典型的なアスピリン喘息であった。

通常治療群と NPPV 群の比較では、在院日数や気管挿管への移行、死亡例に差がなかったことから、適切な NPPV 管理は、さらなる重症化を抑える可能性があると考えられた。一方で、来院時の動脈血液ガス分析以外に 2 群間の臨床背景に差が見られず、どのような患者が NPPV を必要とするのか、リスク因子を見出すことはできなかった。近年、気管支喘息と COPD が合併しうることが示され、喘息 COPD オーバーラップ (ACO) と定義されているが、両群における ACO、肺機能、喫煙歴には差がなく、喫煙そのものが NPPV を要する重症化へ寄与する因子であるとは言えなかった。NPPV 群は 1 例を除き、60 分以内に NPPV が導入されていた。このことは、来院後の初期治療への反応性が NPPV 装着の分かれ目になることを示唆していた。

NPPV 導入後の予後は、気管挿管例や死亡例はなく良好であった。とくに CPAP のみでも改善する症例があり、PEEP あるいは EPAP による呼吸仕事量の減少が呼吸筋疲労を軽減し、サポート圧がなくとも急性 II 型呼吸不全を改善しうることが示唆している。しかし 1 例で気胸が見られたように、安全性については十分な配慮が必要である。S/T モードを使用する場合、不適切な IPAP や吸気時間の設定が肺の過膨張を招いたり、不同調によるファイティングを誘発する可能性が

ある。喘息発作急性期における NPPV 使用の際、PEEP のみでよいのか、サポート圧も必要かの判断には、換気不全を伴っているかどうかの見極めが重要である。一般内科医が NPPV を使用する際、CO₂ 貯留がある場合、分時換気量を増大することに主眼が置かれ、S/T モード、高いサポート圧、高い呼吸回数を設定する傾向が見られるが、閉塞性障害においては PEEP を高めに設定し、呼吸数を少なく、呼気時間を十分に確保するなどの工夫が必要で、CO₂ 貯留に対する画一的な設定ではなく病態に合わせた設定を今後より一層啓発していくことが重要と考えられる。今回気胸を発症した症例 3 はサポート圧が極端に高かったわけではないが、設定呼吸数が高く、十分な呼気時間が確保されなかったことが一因になった可能性がある。

本稿の制約として、あくまで後方視的検討であること、症例数が少なく、また人工呼吸管理例が 1 例しかなかったこともあり、NPPV が人工呼吸管理よりも優れているかどうかの比較検証はできていないことが挙げられる。しかし、気管支喘息の日常診療が劇的に進歩している現状において、NPPV を含め呼吸管理を必要とするような喘息重積発作はきわめて少なく、大規模な前向き研究は症例の集積そのものが困難である。後方視的検討ではあっても地道に知見を集積していくことが望まれる。

V. 結 語

実臨床において喘息発作急性期にも NPPV は有用である可能性があるが、安全性に留意する必要がある、今後も症例経験の蓄積が必要である。

本稿の全ての著者には規定された COI はない。

参考文献

- 1) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会：NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン改訂第 2 版。東京、南江堂、2015。
- 2) 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会：喘息予防・管理ガイドライン 2018。東京、協和企画、2018。
- 3) 日本呼吸器学会：喘息と COPD のオーバーラップ (ACO) 診断と治療の手引き 2018。東京、メディカルレビュー社、2018。
- 4) Stow PJ, Pilcher D, Wilson J, et al : Improved outcomes from acute severe asthma in Australian intensive care units (1996-2003). *Thorax*. 2007 ; 62 : 842-7.
- 5) 日本呼吸器学会：COPD 診断と治療のためのガイドライン

2018. 東京, メディカルレビュー社, 2018.
- 6) Masip J, Roque M, Sánchez B, et al : Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema : systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005 ; 294 : 3124-30.
 - 7) Smith TC, Marini JJ : Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol* (1985). 1988 ; 65 : 1488-99.
 - 8) Lin HC, Wang CH, Yang CT, et al : Effect of nasal continuous positive airway pressure on methacholine-induced bronchoconstriction. *Respir Med*. 1995 ; 89 : 121-8.
 - 9) Tokioka H, Saito S, Takahashi T, et al : Effectiveness of pressure support ventilation for mechanical ventilatory support in patients with status asthmaticus. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 ; 36 : 5-9.
 - 10) Pallin M, Hew M, Naughton MT : Is non-invasive ventilation safe in acute severe asthma? *Respirology*. 2015 ; 20 : 251-7.
 - 11) Stefan MS, Nathanson BH, Lagu T, et al : Outcomes of noninvasive and invasive ventilation in patients hospitalized with asthma exacerbation. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 ; 13 : 1096-104.