

特集 ■ NPPV/HFNC

各病態に対するNPPVとHFNCのエビデンス、使い分け

COPD急性増悪

各医療機関の社会背景や習熟度もだいじ

15a 新シム
18H西村 直樹 NISHIMURA, Naoki
国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 呼吸器内科

10a 星武シ MA31

9a 新ゴR

はじめに 12a ロダンB
急性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 急性増悪における非侵襲的呼吸管理 non-invasive respiratory support (NIRS) は、圧倒的に非侵襲的陽圧換気療法 non-invasive positive pressure ventilation (NPPV) が有しており、2005 年頃までに標準的酸素療法と比べて気管挿管回避や COPD 急性増悪による死亡率低下といったハードアウトカムでの優越性が証明されている。
一方、高流量鼻カニューレ療法 high flow nasal cannula (HFNC) はその簡便さと効果から、エビデンスが出る前に臨床現場に普及した。しかし近年、ハードアウトカムで HFNC が標準的酸素療法に優越性があるか、または NPPV に非劣性であることの証明を試みた臨床試験が相次いで発表された。

本稿では NPPV と HFNC の使い分け並びに設定についてエビデンスの解釈を試みる。

キーワード
COPD 急性増悪
NIRS
NPPV
HFNC

COPD増悪と呼吸療法

COPD は、主に喫煙などの有害物質の曝露により気流制限（閉塞性肺機能障害）をきたした状態であり、COPD 急性増悪は「息切れの増加、咳や痰の増加、胸部不快感・違和感の出現あるいは増強などを認め、安定期の治療の変更が必要となる状態をいう。ただし、他疾患（心不全、気胸、肺血栓塞栓症など）が先行する場合を除く。症状の出現は急激のみならず緩徐の場合もある」¹⁾と定義されている。COPD 急性増悪は、国際的には急性 II 型呼吸不全の主因であり、急性 II 型呼吸不全の呼吸管理に関する研究は、主に COPD 急性増悪でなされてきた。

NPPV は、気道の狭小化によるエアトラッピングにより生じる内因性 PEEP (positive end-expiratory pressure) に対するカウン

ター（打消し）PEEP と、呼吸仕事量の増大と動的過膨張による換気不全に対する換気補助と、酸素化の低下に対する酸素補充を同時に行える強力な治療法であり、COPD 急性増悪の病態にこのうえなくマッチした治療法である。日本の NPPV ガイドライン²⁾でも、COPD 急性増悪による急性呼吸不全に対し、エビデンスレベル I、推奨度 A で、NPPV 使用をすすめている。HFNC は、その簡便さと効果から、COPD 急性増悪においてはエビデンスの集積を待たずに広まった。

呼吸管理の現場では、標準的酸素療法と侵襲的人工呼吸の間を埋めるものとして NIRS を位置づけ、NIRS のなかでの NPPV と HFNC の使い分け、標準的酸素療法から NPPV や HFNC に移行するタイミング、NIRS から侵襲的人工呼吸に移行するタイミング、などが問題になる。

42%
90%

NPPVが忍容できない、またはNPPVに失敗
呼吸停止・心停止
意識レベル低下、鎮静薬によるコントロール困難な不穏
大量の誤嚥、持続する嘔吐
気道分泌物を持続的に除去不能
血行動態が不安定で、輸液と血管作動薬に反応不良
重度の不整脈
NPPVが忍容できない患者で、生命を脅かす低酸素血症を認める

文献1, 3より作成

NPPVのガイドラインとエビデンス

NPPVガイドラインでの位置づけ

NPPVは、COPD国際ガイドラインのGOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)³⁾と日本のガイドライン¹⁾ともに、呼吸性アシドーシス、重度の呼吸困難、酸素療法で改善しない持続性の低酸素血症のいずれかを満たす際に積極的に使用することをすすめている。原則は非鎮静下に行う呼吸療法なので、患者の協力と安定した気道確保が不可欠であり、侵襲的換気療法に移行すべき状態として表1の状態を挙げている^{1, 3)}。

NPPVのエビデンス

COPD急性増悪に関するNPPVと標準的酸素療法との無作為化比較試験(RCT)は2005年までに相次いで示され、標準的酸素療法と侵襲的人工呼吸の間を埋めるNIRSとしてのエビデンスが確立している。

NPPVに求められる臨床的に重要なハードアウトカムは、COPD急性増悪期の死亡率を低下させることと、気管挿管を回避させることであり、多くのRCTで示されている。さらに入院期間の短縮、血液ガスの改善、心拍数や呼吸回数の改善、入院期間やICU滞在日数の短縮、などが報告されている。

12試験の合計959例を検討したメタ解析⁴⁾で、平均年齢67歳、平均pH7.31、平均PaCO₂68mmHg、多くは二相性陽圧で、1日平均8.5(6~14)時間使用し、平均4.3(3

~10)日使用した場合、気管挿管リスクは65%低下することが示されている。さらに、このうち11試験940例のメタ解析⁴⁾で、それまでの標準的治療に比べ院内死亡リスクを55%低下させることも示された。

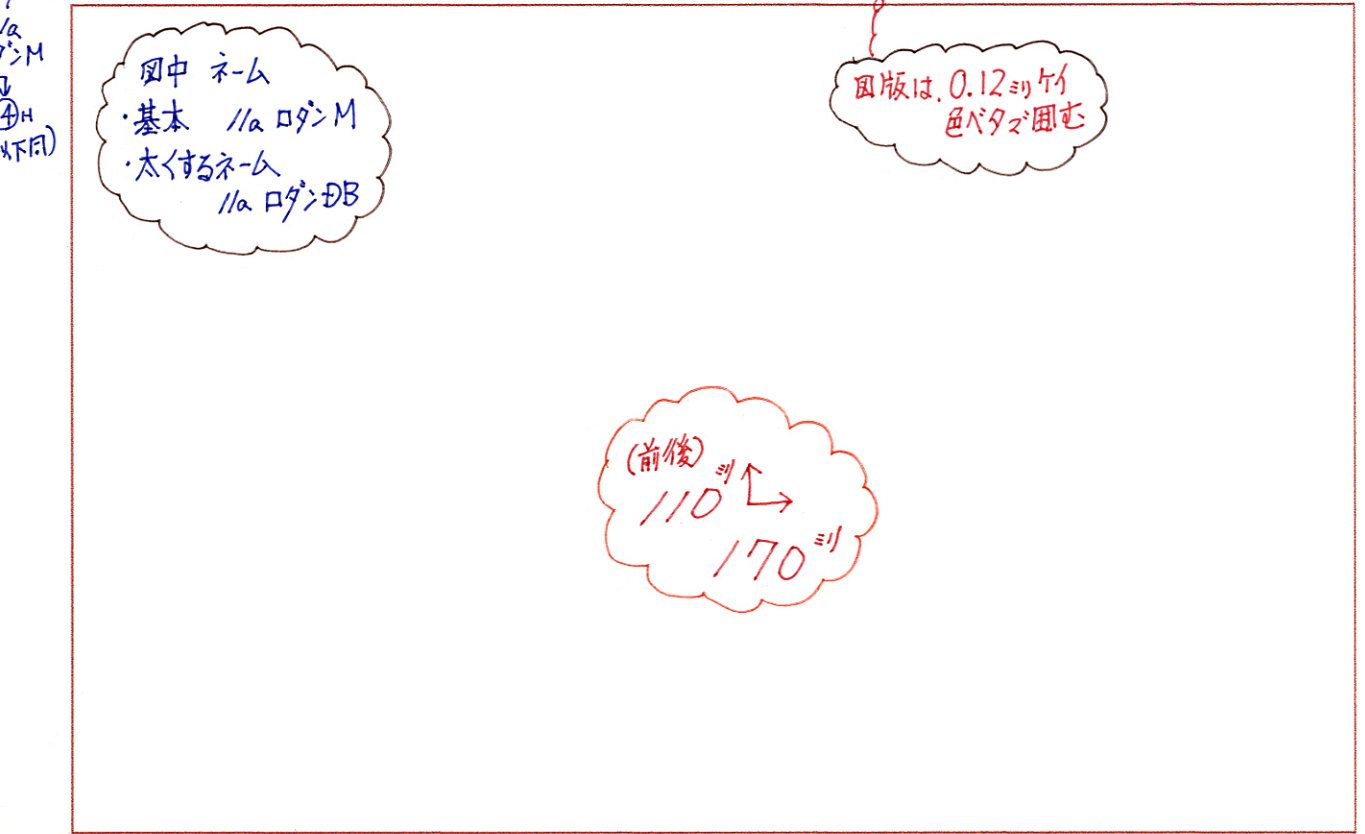
ICUセッティングでのメタ解析⁵⁾では、4試験、平均pH7.28の患者群で挿管リスクを標準治療群63%[95%信頼区間(CI)±9.4%]からNPPV群21%(±7.7%)まで66%リスク減少させており、1例の挿管患者を減らすのに必要なNPPV施行人数(numbers needed to treat (NNT))は2.4例である。死亡率は標準治療群25%(95%CI±8.4%)と比べNPPV群9%(±5.6%)まで64%リスク減少しており、NNTは6.3例である。チオトロピウムによるCOPD急性増悪抑制のNNTが16例、長時間作用性β刺激薬(LABA)/吸入ステロイド(ICS)配合薬によるCOPD死亡減少のNNTが50~100例、スタチンによる心血管イベント抑制のNNTが100例以上であることを考えると、COPD急性増悪におけるNPPVは非常に優れた治療法である。

NPPVの適応と設定

メタ解析から考察するNPPVの適応患者

上述の12試験のメタ解析⁴⁾に興味深い解析が示されている。引用した各臨床試験に組み入れられた患者群の動脈血平均pHを横軸に、挿管率を縦軸に、各群のn数(エフェクト

図1 COPD急性増悪においてNPPV治療をした群としなかった群の動脈血ベースラインpHと挿管率の関係⁴⁾
標準的治療群はR²=0.53, p=0.005, NPPV治療群はR²=0.36, p=0.029, 両群の傾きの違いp=0.047。
(文献4より許可を得て転載)



サイズ)を円の大ききで示し、NPPV群と標準的酸素療法群の動脈血pHと挿管率との関係を回帰グラフで示してある(図1)。

例えば、pH7.25では、標準的酸素療法群は60%の挿管率になるが、NPPV群では20%の挿管率である。pHが高くなると両者は近接するので、各ガイドラインでもpH<7.35をNPPVの適応基準としている。同じpHならNPPVの挿管回避力は強力だが、pH7.25未満ではNPPVでも挿管率は20%を超えるし、そもそもこれらのRCTに組み入れられた患者のpHは重症対象の試験でも平均7.25程度を超える、もしくはpH7.25以上を組み入れ基準にしていることが多い。

したがって、pH7.25を下回る場合はNPPV実施のエビデンスが乏しい、もしくは失敗する潜在的リスクが高く、侵襲的人工呼吸の選択を意識しておく必要がある。しかし、

pH7.25未満でも習熟した施設で気管挿管スタンバイでNPPVを選択したり、Do not intubate希望の患者でNPPVを選択することはあり得る。以上から、pH7.25~7.35がNPPVのよい適応になる。

既報から考察するNPPVの初期設定

誌面スペースの関係で出典をすべて示すことはできないが、上述の12試験のメタ解析⁴⁾をはじめ、日本のNPPVガイドライン²⁾でも引用されている臨床試験のうち、NPPVの設定が孫引きできる論文の設定値を、各試験の重みが同じとしてn数で補正せずに平均をとると、設定はS/Tモード、可能なかぎり吸気気道陽圧inspiratory positive airway pressure (IPAP) 高め目標としているものが多いが、実際には平均IPAP18.1/吸気気道陽圧end-expiratory positive airway (EPAP)

4.6cmH₂O で実施されていた。設定値として参考にしていただきたい。平均 8.5 時間(6 ~ 14 時間) 装着⁴⁾と報告されているが、日本の呼吸ケア力なら食事や口腔ケア時以外は常時 NPPV 装着できる施設が多いだろう。

目標 1 回換気量については、高二酸化炭素血症を伴う COPD 急性増悪において、high intensity 群 (1 回換気量は予測体重当たり 10 ~ 15mL, IPAP 圧は典型的には 20 ~ 30cmH₂O になり、上限は 30cmH₂O, 以下 high 群) と low intensity 群 (1 回換気量は予測体重当たり 6 ~ 10 mL, IPAP 圧上限は 20cmH₂O, 以下 low 群) とを比較した RCT⁶⁾ が発表されている。結果は、事前に規定した挿管基準への到達率は有意に high 群が低かったが、low 群はイベント発生後に high intensity にクロスオーバーすることが許容されていたので、実際の挿管率は両群で有意差はなかった。著者らは、NPPV 開始時は high intensity でも low intensity でもよく、高二酸化炭素血症の改善が悪い場合には high intensity にすればよいのではないかと考察している。

なお、両群とも EPAP は 6cmH₂O で固定、IPAP は 16cmH₂O から開始し、目標 1 回換気量に収まるように IPAP は 1 ~ 2cmH₂O ずつ微調整し、24 時間以後の IPAP 設定値平均は high 群で 25cmH₂O, low 群で 18cmH₂O であった。本試験での 1 日 NPPV 装着時間中央値は high 群で Day 1 が 20 時間、Day 3 で 17 時間、low 群で Day 1 が 18 時間、Day 3 で 16 時間であり、装着アドヒアランスは日本の現状に近いといえる。なお、気胸発症など有害事象の頻度は両群で有意差はなかった。

内因性 PEEP の考え方と 打消し PEEP の設定

COPD 急性増悪時には気道狭小化のためエアトラップが起こり、肺胞圧が上昇する (= 内

因性 PEEP)。内因性 PEEP は 5 ~ 6cmH₂O はあるといわれ、自発呼吸なら吸気時に内因性 PEEP の圧がゼロになるまで余分に吸気努力をしないと肺胞内圧がマイナスにならないので吸気気流が発生しない。内因性 PEEP (肺胞内圧) より高いカウンター (打消し) PEEP を口元にかけておけば、吸気開始とともに吸気気流が発生するので呼吸仕事量を軽減できる。持続性気道内陽圧 continuous positive airway pressure (CPAP) のみで内因性 PEEP 打ち消すには、経験的には 8cmH₂O ほど必要ことが多い。S/T モードなら IPAP により吸気時に補助ができるため、EPAP は 4cmH₂O 程度でも呼吸仕事量を軽減できるが、高い IPAP に不耐の患者で CPAP モードを使用する際には、CPAP 8cmH₂O ほどの圧をかけるとうい。

HFNC のエビデンス

COPD 急性増悪では、NPPV には挿管回避と生存改善で標準的酸素療法に対する優越性に関する強固なエビデンスがある。したがって、のちに開発された HFNC が標準的治療としての地位を得るには、挿管回避か生存改善というハードアウトカムで HFNC の NPPV に対する優越性か非劣性を示す必要があり、ハードルが高かった。しかし近年、ハードアウトカムを主要評価項目にした統計学的に裏づけのある臨床試験の結果が相次いで発表された。

pH ≥ 7.35 に代償された高二酸化炭素血症を伴う COPD 急性増悪での HFNC のエビデンス (HFNC vs. 標準的酸素療法)

pH ≥ 7.35 の高二酸化炭素血症を伴う COPD 急性増悪を対象にした HFNC の標準的酸素療法に対する治療成功率 (挿管や NPPV に移行) 改善の優越性を示す RCT⁷⁾ が 2020 年に発表された。その結果は、治療成功率は HFNC 10.0%, 標準的酸素療法 19.4% で、

HFNC の優越性が示された (p = 0.026)。ほぼ同じデザインで挿管基準到達率を主要評価項目においた別の試験⁸⁾ も 2022 年に結果が発表された。しかし、こちらは挿管基準到達率が HFNC 2.5%, 標準的酸素療法 0.6% で、HFNC の優越性は示されなかった (p = 0.198)。

pH 7.25 ~ 7.35 の高二酸化炭素血症を伴う COPD 急性増悪での HFNC のエビデンス (HFNC vs. NPPV)

NPPV の牙城であった pH 7.25 ~ 7.35 の高二酸化炭素血症を伴う COPD 急性増悪でも HFNC の NPPV に対するハードアウトカムを主要評価項目においた非劣性試験が、2024 年以後相次いで発表された。治療成功率 (挿管人工呼吸 or 他治療に変更) を主要評価項目においた試験⁹⁾ では、治療成功率が HFNC 19.61%, NPPV 14.81% であり、その差は 4.80% であった。この結果は、事前に規定した非劣性マージン 10% に収まっているが、95% CI 上限が 16.91% を大きいため非劣性は証明できていないと考えられる。ほぼ同じデザインの別の試験¹⁰⁾ では、治療成功率は HFNC 25.7%, NPPV 14.3% で、その差 11.38% あり、事前に規定した非劣性マージン 9% を超え、HFNC の NPPV に対する非劣性は証明されなかった。むしろ差の 95% CI は 0.25 ~ 21.20, p = 0.033 で、NPPV が HFNC に対して優越であった¹⁰⁾。

pH 7.25 ~ 7.35 で HFNC が NPPV に対して非劣性であることを示すのは困難かと思われたが、2025 年にかけて急性 I 型呼吸不全、免疫不全を伴う急性 I 型呼吸不全、COPD 急性増悪による急性 II 型呼吸不全、急性心原性肺水腫、COVID-19 の 5 群を同時に組み入れる大規模な HFNC の NPPV に対する非劣性試験 (主要評価項目は 7 日間の挿管もしくは死亡) である RENOVATE 試験¹¹⁾ の結果が発表された*1。COPD 急性増悪による急性 II 型呼吸不全においては、7 日間の挿管

もしくは死亡は、HFNC 28.6%, NPPV 26.2%, オッズ比 1.05 (95% CI 0.79 ~ 1.36) であり、事前に規定した非劣性マージンである 1.55 を下回った。Bayesian 流階層モデルの事後確率 0.992 以上で非劣性を示せるとしたところを、ちょうど 0.992 で、HFNC の NPPV に対する非劣性が証明された。

pH 7.25 ~ 7.35 での HFNC と NPPV の比較試験は上記 3 試験で異なる結果になり、今後メタ解析が行われることと思われる。あえて RENOVATE 試験の批判的吟味をすると、

- ・HFNC の NPPV に対する非劣性マージンがオッズ比 1.55 と大きい
- ・NPPV 群で呼吸ポートを有さない (リークを許容しない) 呼吸器回路が許容されている
- ・主要評価項目が 28 日間ではなく 7 日間の挿管もしくは死亡と短期評価である
- ・動的借用による Bayesian 流階層モデルという統計手法で各群の効果の事後分布を推定値に向けて縮小しているが臨床家には適切な手法なのかかわかりにくい
- ・(以下、急性 II 型呼吸不全群について) 割り付けられた治療の治療期間中央値が 1 ~ 1.5 日と短い
- ・NPPV 群の装着時間は Day 1 は中央値で 12 時間、Day 2 は 4 時間、Day 3 は 3 時間と短い

などの問題はある。

HFNC と NPPV の使い分けと HFNC の設定

HFNC と NPPV の使い分け

COPD 急性増悪において、pH 7.35 以上で高二酸化炭素血症を伴う軽症急性 II 型呼吸不全では、標準的酸素療法に比べて HFNC は治療成功率 (気管挿管による人工呼吸や他治療への変更) を有意に改善する可能性がある。HFNC 群にとっての治療不成功には

*1
本研究の詳細は、「NPPV と HFNC は何が異なるのか? : RENOVATE trial の知見をもとに、急性呼吸不全に対する使い分けを整理する」を参照。

表2 COPD 急性増悪における HFNC と標準的酸素療法もしくは HFNC と NPPV の比較試験 (ハードアウトカムを主要評価項目にしたもののみ)

著者	対象	介入群 (n)	比較群 (n)	主要評価項目	結果
Li XY, et al. ⁷⁾ (2020)	pH > 7.35 の COPD 増悪 PaCO ₂ > 45mmHg, PaO ₂ < 60mmHg	HFNC (160)	標準的酸素療法 (160)	治療不成功率 (優越性試験)	10% vs. 19.4%, p=0.026 (優越性あり)
Xia J, et al. ⁸⁾ (2022)	pH > 7.35 の COPD 増悪 PaCO ₂ > 45mmHg	HFNC (178)	標準的酸素療法 (172)	挿管基準到達率 (優越性試験)	2.5% vs. 0.6%, p=0.198 (優越性なし)
Pantazopoulos I, et al. ⁹⁾ (2024)	7.25 < pH < 7.35 の COPD 増悪 PaCO ₂ > 45mmHg, 初期治療後でも RR > 23	HFNC (51)	NPPV (54)	治療不成功率 (非劣性試験)	19.61% vs. 14.81%, 差 4.80% 95% CI 上限 16.91% (非劣性示せず)
Tan D, et al. ¹⁰⁾ (2024)	7.25 ≤ pH < 7.35 の COPD 増悪 PaCO ₂ ≥ 50mmHg	HFNC (113)	NPPV (112)	治療不成功率 (非劣性試験)	25.7% vs. 14.3%, 差 11.38% 95% CI 0.25 ~ 21.2. (NV 優越性あり)
RENOVATE 試験 ¹¹⁾ (2025)	pH < 7.35 の COPD 増悪 PaCO ₂ > 45mmHg, 呼吸補助筋使用 or RR > 25	HFNC (35)	NPPV (112)	7 日間の挿管 もしくは死亡 (非劣性試験)	28.6% vs. 26.2%, オッズ比 1.05 95% CI 0.79 ~ 1.36. (非劣性証明)

NIV: 非侵襲的換気, RR: 呼吸回数, CI: 信頼区間

NPPV への移行も含まれている。HFNC は NPPV より低侵襲なので、HFNC においては挿管回避のみならず NPPV 回避も重要なアウトカムになるといえる。そういった視点からは、COPD 急性増悪においては、pH 7.35 以上では早めに HFNC を検討するのがよい可能性がある

pH 7.25 ~ 7.35 で高二酸化炭素血症を伴う COPD 急性増悪では、HFNC の NPPV に対する比較において気管挿管や死亡といったハードアウトカムを主要評価項目にした 3 つの非劣性試験で、1 つは非劣性が証明されず、1 つは NPPV がむしろ優越で、1 つは非劣性が証明されるなど、結果がばらついた。このことは、NIRS が各国の医療事情、よい医療器材へのアクセスの良し悪し、各病院ごとの人員やケア力、などでアウトカムが大きく変動し得ることを意味していると考えられる。HFNC が NPPV に対して優越性を示すことは困難と思われるので、現時点ではこのセッティングでは引き続き NPPV が標準的治療であろう。しかし、HFNC には NPPV すら回避する効果があるかもしれない、各医療機関の社会背景や習熟度に応じて、NPPV のみならず HFNC で初期治療を始めることも許容

されると考える。

表2に、高二酸化炭素血症を伴う COPD 急性増悪において、挿管率、治療失敗率、死亡率など、ハードアウトカムを主要評価項目にした HFNC vs. 標準的酸素療法、もしくは HFNC vs. NPPV の RCT の一覧を示す。

HFNC の初期設定

HFNC の初期設定であるが、紹介した臨床試験で設定流量が示されており、Li ら⁷⁾ の報告では 12 時間後平均 27.1 L/min ~ ピークは 48 時間後で平均 38.4 L/min であった。Xia ら⁸⁾ の報告では、25L/min から開始し漸増としているが、中央値 30L/min [四分位範囲 (IQR) 25 ~ 40 L/min] であった。Pantazopoulos ら⁹⁾ では 50 ~ 60 L/min, Tan ら¹⁰⁾ では 40L/min, RENOVATE 試験¹¹⁾ では 30 L/min から開始し、漸増としている。概して低めの流量設定が好まれており、COPD 急性増悪時の気流制限を意識してかと推定される。吸入酸素濃度は、標準的酸素療法と同様に、CO₂ ナルコーシス回避のために経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 88 ~ 92% を目標として調整するとよい。

おわりに

COPD 急性増悪における NIRS の使い分けと設定について概説した。標準的酸素療法と侵襲的人工呼吸の間を埋めるものと認識されている NIRS だが、HFNC と NPPV は明らかに異なるデバイスであり、その生理学的効果も異なる。NPPV にとっては挿管回避が重要なアウトカムであったように、HFNC にとっては NPPV 回避も重要なアウトカムになるのかもしれない。したがって、現場の医療コストを気にしなくてよければ、HFNC と NPPV は、どちらかを使い分けるものではなく、標準的酸素療法 → HFNC → NPPV → 侵襲的人工呼吸、という連続した治療シーケンスのなかで使い分けをすればよいのかもしれない。患者自身の希望を含む社会事情や、医療機関の各デバイスへのアクセスのよさや習熟度もデバイス選択の大切な要素になる。

文献

1. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 6 版作成委員会編. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第 6 版 2022. 東京: メディカルレビュー社, 2022.
2. 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 改訂第 2 版. 東京: 南江堂, 2015.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease : 2025 Report. < <https://goldcopd.org/2025>

5-gold-report/ > Accessed Jul. 29, 2025.

4. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD : a systematic review and metaanalysis. Chest 2008 ; 133 : 756-66. PMID : 18321904
5. Plant PK, Elliott MW. Chronic obstructive pulmonary disease : 9 : management of ventilatory failure in COPD. Thorax 2003 ; 58 : 537-42. PMID : 12775872
6. Luo Z, Li Y, Li W, et al. Effect of high-intensity vs low-intensity noninvasive positive pressure ventilation on the need for endotracheal intubation in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease : the HAPPEN randomized clinical trial. JAMA 2024 ; 332 : 1709-22. PMID : 39283649
7. Li XY, Tang X, Wang R, et al. High-flow nasal cannula for chronic obstructive pulmonary disease with acute compensated hypercapnic respiratory failure : a randomized, controlled trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2020 ; 15 : 3051. PMID : 33262584
8. Xia J, Gu S, Lei W, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia : a multicenter randomized controlled trial. Crit Care 2022 ; 26 : 109. PMID : 35428349
9. Pantazopoulos I, Boutlas S, Mavrounis G, et al. Nasal high flow or noninvasive ventilation? navigating hypercapnic COPD exacerbation treatment : a randomized noninferiority clinical trial. Respir Med 2024 ; 232 : 107762. PMID : 39111544
10. Tan D, Wang B, Cao P, et al. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure : a randomized controlled non-inferiority trial. Crit Care 2024 ; 28 : 250. PMID : 39026242
11. RENOVATE Investigators and the BRICNet Authors. High-flow nasal oxygen vs noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure. the RENOVATE randomized clinical trial. JAMA 2025 ; 333 : 875-90. PMID : 39657981

利益相反 (COI) : 〇 13a
K7ギ/明朝 (W3)