

## 特集 ■ NPPV/HFNC ■ コラム

## 免疫不全患者

## 免疫不全における急性呼吸不全を別個に扱う必要があるのか？

内藤 恵仁 NAITO, Keiji 公立陶生病院 救急部集中治療室 / 岐阜大学医学部附属病院 高度救命救急センター  
横山 俊樹 YOKOYAMA, Toshiki 公立陶生病院 救急部集中治療室 / 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科

さまざまな新規薬物の登場により、血液疾患や固形癌に対する化学療法、各種の自己免疫疾患に対する免疫抑制療法など、さまざまな免疫抑制を行う治療が行われるようになってきている。これらの患者にとって、呼吸器合併症の併発は致死性となることがあり、適切な管理が重要である。特に人工呼吸器関連肺炎 ventilator associated pneumonia (VAP) の合併は重篤となるため、気管挿管回避のメリットは重視され、本稿で取り扱う非侵襲的呼吸管理が積極的に推奨される要因ともなっている。

しかし一方で、冷静に病態生理の面から考えた際に、果たして気管挿管をしないことそのものがどこまでメリットがあるのか、これは未解決の課題である。気管挿管をしないことにより当然 VAP は発生しなくなるが、果たして誤嚥性肺炎は防止できるのか、また、治療として必要十分なものであるのか、あえて本稿では「病態生理」の観点から考えてみたい。

## 免疫不全下の急性呼吸不全における NPPV

急性呼吸不全に対する非侵襲的陽圧換気 noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) の歴史は 30 年以上にわたるが、その草創期から免疫不全下の呼吸不全を対象として評価されてきた。

Antoneli ら<sup>1)</sup>の無作為化比較試験 (RCT) では、40 例の臓器移植後患者における急性呼吸不全を NPPV 群と通常治療群の 2 群に分けて比較している。挿管率 (20% vs. 70%,  $p = 0.002$ ) および ICU 死亡率 (20% vs. 50%,  $p = 0.05$ ) について NPPV 群が有意に良好であったが、院内死亡率は有意差を認めなかった。Hilbert ら<sup>2)</sup>の RCT では、血液悪性腫瘍を主とする 52 例を NPPV 群と通常治療群にわけて比較しているが、

挿管率、ICU 死亡率、院内死亡率において NPPV が有意に良好であったとされる。両研究ともやや古く、急性呼吸不全の原因として心原性肺水腫を除外していない点は、その結果の解釈として制限因子となるが、当時の急性 1 型呼吸不全に対する NPPV がハードアウトカムで有意な結果を得られなかったなかで注目を集めるものとなった。現在まで続く非侵襲的呼吸管理が「得意」とされる領域として免疫不全下の急性呼吸不全が挙げられる理由ともなった。

ただしその後、Lamiale ら<sup>3)</sup>により、免疫不全下の急性呼吸不全を対象として NPPV 群 191 例と酸素療法単独群 183 例の比較的大規模な RCT が施行された。しかし、本研究では主要評価項目である 28 日死亡率では両群に有意差を認めず、挿管率や長期予後においても同等で

あったとされ、ややややトーンダウンしていることは否めない。

また現在では NPPV と通常酸素療法、挿管人工呼吸と、それぞれを比較する系統的レビューがなされている。NPPV と通常酸素療法の比較では 5 つの RCT を対象としたメタ解析<sup>4)</sup>が施行され、挿管率および短期死亡率で NPPV が有意に良好であったとするものの、長期死亡率では有意差を認めなかった。NPPV と挿管人工呼吸の比較では RCT はなかったものの、15 の観察研究が検討され、NPPV は院内死亡率および 30 日死亡率を改善する<sup>5)</sup>ことが示された。

いずれの結果も免疫不全下の急性呼吸不全における NPPV を否定するものではないが、結果の解釈に一定の議論が続いている。

## 免疫不全下の急性呼吸不全における HFNC

NPPV におけるエビデンスの確立を受けてその後に登場した高流量鼻カニューレ療法 high flow nasal cannula (HFNC) においても免疫不全下の急性呼吸不全に対する有効性も注目された。

急性 1 型呼吸不全における HFNC の方向性を形づけた FLORALI 試験<sup>6)</sup>のサブ解析<sup>7)</sup>においても、免疫不全下の急性呼吸不全が抽出され、NPPV との比較で HFNC が挿管率を有意に低下させる結果が示された。その後もいくつかの観察研究<sup>8)</sup>や post hoc 解析<sup>9)</sup>において HFNC の報告がなされているが、RCT としては実は報告が少ない。

Azouley ら<sup>10)</sup>は、悪性腫瘍を中心とした免疫不全下の急性呼吸不全において HFNC 群 388 例と通常酸素療法 388 例を比較した。結果、主要評価である 28 日死亡率に改善は得られず、挿管率や院内死亡率においても有意差は認められなかった。

また、近年報告された RENOVATE 試験<sup>11)</sup>では 1800 例を対象とし、複数の病態をそれぞれに NPPV に対する HFNC の非劣性について解析する特殊な RCT であったが、そのうちの 1 つとして免疫不全下の急性呼吸不全を評価されていた。主要評価は 7 日以内の気管挿管率であったが、両群に有意差を認めず、非劣性が示されたとしているが、症例数も少なく、その評価は困難である。

現在までに明確に免疫不全下の急

性呼吸不全において HFNC を有効とする報告はなく、そのエビデンスが確立しているとはいえない。

## 免疫不全の定義とは？

これまで述べてきたように、本領域における非侵襲的呼吸管理のエビデンスは、NPPV については一定の評価が得られてきている。その一方、HFNC ではまだまだ十分ではない。ただし、それぞれ報告により結果はまちまちであるが、その原因として免疫不全の定義が曖昧であることが大きな要素となる可能性がある。主要な研究における対象とした患者の違いについて表 1 に示す。

表 1 の比較をみれば一目瞭然だが、明らかに古い 2 つの報告において免疫不全の定義がより厳格になっている。Antoneli らの研究では対象が固形臓器移植レシピエントに限定されており、Hilbert らの研究も単なる悪性腫瘍の存在のみではなく化学療法や骨髄移植による好中球減少が定義として定められ、その結果として登録症例の 6 割は骨髄移植や高用量の化学療法を施行された悪性腫瘍の症例となっている。こういった症例群であれば確実に免疫抑制が大きな問題と考えられるし、また VAP も含む感染合併が予後への大きな影響が懸念されるであろう。

しかし一方で、HFNC に関する 3 つの研究や Lamiale らの研究では、免疫不全を規定する条件が大幅に緩いものとなっている。前述のように RCT の結果としてアウトカムの改

善が得られているのは Antoneli らや Hilbert らによる研究の RCT である。その他の研究で有意な差が得られにくくなっている理由として、免疫不全の定義が影響している可能性が十分考えられる。

## 挿管をしないことのメリットはあるか？

免疫不全下の急性呼吸不全における非侵襲的呼吸管理のエビデンスは以上のような状況であるが、では本病態における病態生理の面から気管挿管のメリット / デメリットを考えてみたい。

まず、気管挿管をしないメリットだが、第一には前述のように挿管そのものがないことによる VAP の合併回避であろう。そもそも定義上、挿管人工呼吸がない状態で VAP はあり得ないが、前述のように臓器移植や化学療法による骨髄抑制状態のような、しっかりと免疫抑制状態であれば感染合併を減らすことのメリットはより大きくなる。

また、長期的展望からも気管挿管がないことはメリットにつながる。例えば、気管挿管の施行は嚥下機能にも影響があり、ICU 患者の post-extubation dysphagia (気管挿管後嚥下障害) の発症率は約 36%<sup>12)</sup>とされる。嚥下障害の発症は誤嚥リスクとも関連するが、高度な免疫抑制状態であれば、誤嚥性肺炎の合併は大きな悪影響を与えることになるだろう。

さらには、本領域の背景疾患は、必ずしも予後良好の疾患ばかりでは



表1 主要な研究における免疫不全の定義の記載

著者 (年)	研究デザイン	主要結果	患者組み入れ基準 (もしくは免疫不全の定義)
Antonelli, et al. (2000) <sup>11)</sup>	RCT, NPPV vs. 酸素療法	NPPV 群で挿管率・ICU 死亡率を改善	①固形臓器移植のレシピエント患者
Hilbert, et al. (2001) <sup>2)</sup>	RCT, NPPV vs. 酸素療法	NPPV 群で挿管率・ICU 死亡率・院内死亡率を改善	①血液悪性腫瘍に対する化学療法もしくは骨髄移植による好中球減少 (1000count/m <sup>3</sup> 未満) ②臓器移植患者における薬剤性免疫不全 ③非悪性疾患に対する副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制剤による免疫不全 ④AIDS による免疫不全
Lamiale, et al. (2015) <sup>3)</sup>	RCT, NPPV vs. 酸素療法	挿管率・28 日死亡率で有意差なし	①血液悪性腫瘍または固形癌 (活動性または寛解状態が 5 年未満) ②固形臓器移植 ③長期 (30 日超) または高用量 (1mg/kg/ 日超) のステロイド ④高用量または 30 日超の免疫抑制剤の投与
Frat, et al. (2016) <sup>7)</sup>	RCT post hoc 解析, HFNC vs. NPPV・酸素療法	HFNC 群は NPPV 群・酸素療法群それぞれと比較し挿管率を改善	①進行性固形癌または血液癌 ②後天性免疫不全症候群 ③免疫抑制剤の投与, またはプレドニゾン換算で 1 日当たり 0.3mg/kg を超える用量で少なくとも 1 か月間投与されたステロイド
Azoulay, et al. (2018) <sup>10)</sup>	RCT, HFNC vs. 酸素療法	挿管率・28 日死亡率・院内死亡率で有意差なし	①長期 (3 か月超) または高用量 (0.5mg/kg/ 日超) のステロイドの使用 ②他の免疫抑制剤の使用 ③固形臓器移植 ④過去 5 年以内に化学療法を要する固形腫瘍 ⑤診断から経過した期間や治療内容にかかわらず血液悪性腫瘍 ⑥原発性免疫不全症
Maia, et al. (2025) <sup>11)</sup>	RCT, HFNC vs. NPPV	挿管率で有意差なし	①免疫抑制剤の 3 か月以上の継続使用または高用量コルチコステロイド (> 0.5mg/kg/ 日) の投与 ②過去 5 年以内に固形臓器移植, 化学療法を施行した固形腫瘍, または過去 5 年以内に治療を受けた血液悪性腫瘍の既往 ③AIDS または原発性免疫不全症の診断。

AIDS: 後天性免疫不全症候群

メモ1 急性呼吸不全に対するBAL?

VAP やびまん性疾患の診断プロセスにおいて, BAL は最も重視される検査の 1 つである。一般に日本では, BAL は目標気管支において生理食塩液 150mL を 3 回にわけて洗浄することで BAL 液を回収し, その性状や各種培養検査等を評価する手法として知られる。急性呼吸不全においても有用性は高く, 同様の手法をとることが多いが, 海外においては若干その手法は異なる場合がある。

あくまでも文献上の記載だが, 25mL の生理食塩液を 5 回に分けて注入する方法<sup>13, 14)</sup> や, 30mL の生理食塩液を複数回注入する方法<sup>15)</sup> などさまざまなものがある。生理食塩液注入量の多寡は有害事象リスクに影響するため, その手法に注意が必要である。日本における一般的な手法である 150mL の BAL が必要か, また少量の洗浄のみで十分な病態なのか, リスクとベネフィットを天秤にかけながらその手法を事前に検討するのがよい。

ない。悪性腫瘍を含む予後の限られた疾患も多くあるなかで気管挿管を回避し, 非侵襲的に呼吸管理を行うことは大きなメリットであろう。

挿管をすることのメリットをあえて考える

逆の発想として, 免疫不全下の急性呼吸不全において気管挿管をすることのメリットはいかがであろうか。当然, 重症例では, 無理に非侵襲的呼吸管理で粘ることはデメリットでしかなく, 重症例において気管挿管を回避することの妥当性は低いだろう。

また, 免疫不全下の急性呼吸不全の特殊性として, 原疾患の悪化 (癌性リンパ管症や膠原病性間質性肺炎など) や薬剤性肺障害, 免疫不全に伴う特殊な感染症 (ニューモシスティス肺炎やサイトメガロウイルス肺炎など) など, さまざまな病態が挙げられる。このため, 診断プロセスとして, 気管支鏡等を用いた下気道採痰や気管支肺胞洗浄 bronchoalveolar lavage (BAL) を施行することは有用性が考えられる。呼吸不全下に気管支鏡を行うことはさまざまなリスクがあり, 気管挿管を行うことも十分選択肢となるだろう。ただし, NPPV を用いることで急性呼吸不全下の気管支鏡も安全に施行できる<sup>13, 14)</sup> とする報告も多くみられる。これらの報告では, PaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> 200 以下の重症呼吸不全を対象とした報告だが, 安全な BAL の施行が可能と結論づけられている。

また, HFNC についても近年報

告が散見されている<sup>15)</sup>。ただし, BAL の手法は若干異なっているため, その結果の解釈には注意が必要である。なお, Lamiale ら<sup>3)</sup> の NPPV と酸素療法を比較した RCT でも, NPPV 群の 33.9%, 酸素療法群の 42.6% において気管支鏡もしくは BAL が施行されていた。施設の習熟度によっては, BAL のために気管支鏡を要することは必ずしも必須ではないかもしれない。

以上から, 免疫不全下の急性呼吸不全を一般の急性呼吸不全と別個に扱い, 気管挿管を特に推奨することにメリットは乏しく, あくまでも急性呼吸不全そのものの評価, 病態や重症度に基づいて気管挿管の適応を考えるのが妥当である。加えて, 免疫不全をきたす原疾患はさまざまだが, 悪性腫瘍も含め予後不良の疾患が多くあるため, より気管挿管の適応は慎重にならざるを得ない。患者背景についても十分配慮することが重要である (メモ1)<sup>13~15)</sup>。

では NPPV なのか HFNC なのか

ここまで NPPV および HFNC をまとめて論じてきたが, ではこの双方の比較はいかがであろうか。前述の RCT として直接比較した RENOVATE 試験<sup>11)</sup> では有意差はみられなかった。まだまだ研究が少ないところではあるが, 現時点では明確な答えは出ていない。基本的には一般の急性呼吸不全における両者の比較に準じて判断するほかはないのが現状である。

もう 1 つ考慮に入れなくてはならない点は, 気管支鏡, BAL を施行する場合かもしれない。前述のように NPPV, HFNC 双方ともに急性呼吸不全下にあっても気管支鏡を行う際の呼吸管理として有用性が十分期待されるが, その効果には若干の差があることが想定される。

Simon ら<sup>16)</sup> の気管支鏡時の酸素化推移について NPPV, HFNC を比較した RCT によれば, 主要評価項目の 24 時間後の酸素化については有意差がなかったとされているが, 途中の酸素化については NPPV 群のほうが有意に良好であり, HFNC 群では酸素化不良のために気管支鏡を施行完遂できなかった症例が 2 例あったと報告されている。急性呼吸不全下における気管支鏡, BAL まで想定するのであれば, 酸素化を担保しやすい NPPV のほうが有利かもしれないが, その優越性が顕在化する場面は限定されるだろう。

おわりに

免疫不全の定義はさまざまだが, 血液疾患や癌化学療法中の骨髄抑制, 臓器移植後などの重篤な免疫不全を有する患者における急性呼吸不全において, 気管挿管を回避し NPPV や HFNC など, 非侵襲的呼吸管理を使用するメリットは十分にあると考えられる。急性呼吸不全の重症度によっては気管挿管を早期から施行すべき状態はもちろんあるが, その重症度を評価するためにも, まずは非侵襲的呼吸管理を施行すること



38  
2  
以内

が一般的であろう。本領域では悪性腫瘍など予後の限られた疾患も多く存在し、非免疫不全の患者に比べれば確実に救命率は低いものとなる。十分な病態アセスメントのうえに患者・家族とのアドバンス・ケア・プランニング advance care planning (ACP) を進めるためにも、いったん非侵襲的呼吸管理を行うことは妥当性は高いと考えられる。

以上より、急性呼吸不全の背景疾患のなかでも免疫不全は別個に扱い、必要に応じて非侵襲的呼吸管理の適応を考えるべきと思われる。

11.5a 見出し MB 3/1 ↓ (12) H  
文献 10a 5a

1. Antonelli M, Conti G, Bufl M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation : a randomized trial. JAMA 2000 ; 283 : 235-241 PMID : 00000000
2. 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 2001 ; 344 : 481-487 PMID : 00000000
3. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2015 ; 314 : 1711-9. PMID : 00000000
4. Huang HB, Xu B, Liu GY, et al. Use of

- noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2017 ; 21 : 4. PMID : 00000000
5. Wang T, Zhang L, Luo K, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2016 ; 16 : 129. PMID : 00000000
6. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al; FLORALI Study Group. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. N Engl J Med. 2015 ; 372 : 2185-96. PMID : 00000000
7. Frat JP, Ragot S, Girault C, et al. Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure : a post-hoc analysis of a randomised trial. Lancet Respir Med. 2016 ; 4 : 646-52. PMID : 00000000
8. Coudroy R, Jamet A, Petua P, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure : an observational cohort study. Ann Intensive Care. 2016 ; 6 : 45. PMID : 00000000
9. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygenation in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure : A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. Crit Care Med. 2017 ; 45 : e274-e280. PMID : 00000000
10. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, et al. Effect of High-Flow Nasal Oxygen vs Standard Oxygen on 28-Day Mortality in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure : The HIGH Randomized Clinical Trial.

JAMA. 2018 ; 320 : 2099-2107.

PMID : 00000000

11. RENOVATE Investigators and the BRICNet Authors; Maia IS, Kawano-Dourado L, Tramuja L, et al. High-Flow Nasal Oxygen vs Noninvasive Ventilation in Patients With Acute Respiratory Failure : The RENOVATE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 ; 333 : 875-890. PMID : 00000000
12. Weixia Yu, Limi Dan, Jianzheng Cai, et al. Incidence of post-extubation dysphagia among critical care patients undergoing orotracheal intubation : a systematic review and meta-analysis. Eur J Med Res. 2024 ; 29 : 444. PMID : 00000000
13. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation vs. conventional oxygen supplementation in hypoxemic patients undergoing diagnostic bronchoscopy. Chest. 2002 ; 121 : 1149-54. PMID : 00000000
14. Antonelli M, Conti G, Riccioni L, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation via face mask during bronchoscopy with BAL in high-risk hypoxemic patients. Chest. 1996 ; 110 : 724-8. PMID : 00000000
15. Kim EJ, Jung CY, Kim KC. Effectiveness and Safety of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Delivery during Bronchoalveolar Lavage in Acute Respiratory Failure Patients Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018 ; 81 : 319-329. PMID : 00000000
16. Simon M, Braune S, Frings D, et al. High-flow nasal cannula oxygen versus non-invasive ventilation in patients with acute hypoxaemic respiratory failure undergoing flexible bronchoscopy--a prospective randomised trial. Crit Care. 2014 ; 18 : 712. PMID : 00000000