

原 著

COVID-19 肺炎に対する高流量式鼻カニューラ (HFNC) 酸素療法の有効性 — 当院における治療成績 —

坂脇 園子* 坂脇 英志* 鎌田千奈美*
 佐藤 弘樹* 郭 光徳* 佐藤 昌太*
 俵 敏弘* 武山 佳洋* 酒井 好幸**

Effect of high-flow nasal cannula (HFNC) to COVID-19-associated pneumonia —outcome of our hospital —

Sonoko SAKAWAKI, Eiji SAKAWAKI, Chinami KAMATA
 Hiroki SATO, Mitsunori KAKU, Shota SATO, Toshihiro TAWARA
 Yoshihiro TAKEYAMA, Yoshiyuki SAKAI

Key words : SARS-CoV-2 — HFNC — COVID-19

要 旨

「背景」当院では重症化回避を目的に COVID-19肺炎に早期 HFNC 管理をしている。「目的」COVID-19肺炎に対する HFNC の有効性と課題を調査。「方法」1 年間に HFNC を導入した中等症Ⅱ以上の COVID-19肺炎を対象に転帰とそれに関連した院内感染を検討した。「結果」11/13人が HFNC のみで改善し侵襲的人工呼吸管理を回避した。院内感染は 2/57人に認めた。「結論」COVID-19肺炎に対する早期 HFNC 導入は重症化回避の治療戦略として有効である。

はじめに

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease-19, 以下 COVID-19) は, 呼吸器症状を主とし, 約20%が酸素療法を要する呼吸不全へと進行し, さらにその5%が重症化する¹⁾. 重症例では, その罹患期間は非常に長く様々な合併症を呈するほか, 重い後遺症を残しうするため, 重症化を回避する治療戦略が必要である. 2020年当初, COVID-19肺炎に対する呼吸管理は, エアロゾル発生による医療スタッフへの院内感染が懸念され, 高流量式鼻カニューラ (High-flow nasal cannula, 以下 HFNC) 酸素療法や非侵襲的陽圧換気 (Noninvasive positive pressure ventilation, 以下 NPPV) の使用は推奨されず, 気管挿管下の人工呼吸管理による治療を主体としたことから, その管理には多大なマンパワーを要した.

当院は, 道南圏で唯一救命救急センターを併設する感

染症指定医療機関である. 軽症から中等症は感染症病棟で感染対策チームが治療を担当し, 通常酸素療法で維持できない場合は救命病棟で救急科が治療を担当している. 中等症Ⅱ以上の COVID-19肺炎に対し, 早期より HFNC を導入し重症化回避の治療を試みている.

目 的

COVID-19肺炎に対して行った HFNC 酸素療法の効果と課題について後方視的に検討する.

対 象

2020年4月1日から2021年3月31日までの間に, 新型コロナウイルスの PCR 検査で陽性かつ中等症Ⅱ以上の診断で当院救急科に入院し HFNC を導入した患者.

方 法

本研究は, 当院の倫理委員会から承認を受けている (承認番号; 迅2021-42).

COVID-19の診断は, 鼻咽頭ぬぐい液を検体とした新型コロナウイルス PCR 検査で陽性とし, 中等症Ⅱは, 厚

*市立函館病院 救急科

**市立函館病院 院内感染対策チーム

〒041-8680 函館市港町1-10-1 坂脇 園子

受付日: 2021年5月6日 受理日: 2021年6月7日

生労働省診療の手引きにより $SpO_2 \leq 93\%$ 、呼吸不全があること（酸素投与が必要）と定義され²⁾、HFNCの導入は救急科医師の判断で決定し、陰圧室での管理を基本とした。HFNC管理中は、患者にネーザルカヌラの上にサージカルマスクを装着させ、エアロゾル飛沫の防止に努めた。また、医療スタッフは病室入室時に、個人感染防護具（Personal protection equipment, 以下PPE）として、帽子、手袋、耐水性のガウン、N95マスク、フルフェイスシールドもしくはゴーグルの装着を必須とした。

主要評価項目は、患者背景、発症から中等症Ⅱまでの日数、酸素投与開始からHFNC装着までの日数、導入前の呼吸数、酸素投与量、 SpO_2 、P/F近似値（低流量システム使用）、 $PaCO_2$ 、ROX index (SpO_2/FIO_2 /毎分呼吸回数)、肺炎のfenotypeとCOVID-19関連治療薬、HFNCの設定条件、HFNC装着日数、入院日数、転帰とし、電子カルテよりデータを抽出した。さらに、上記研究期間中に救命病棟で診療に従事した医師数、看護師数、理学療法士数と其中で新型コロナウイルスに感染した数を調査し、HFNC診療との因果関係を検討した。

統計解析には、統計ソフトEasy R (EZR)を使用し、連続変数は中央値（四分位範囲）、カテゴリ変数は度数（%）を算出した。

結 果

研究期間中に救急科に入院した中等症Ⅱ以上の総患者数は44人であり、HFNC酸素療法が13人（29.5%）、気管挿管下の人工呼吸管理が10人（22.7%）、標準的酸素療法が21人（47.7%）であった。HFNC酸素療法を施行した13人は、8人が陰圧室、5人が非陰圧室で管理された（図1）。血液ガス分析は4人で未検査であったため、P/F近似値と $PaCO_2$ は評価項目から除外した。患者データを表1に示す。

年齢の中央値は69歳（63-78）、男性が9人（69%）、Body mass index (BMI)の中央値は24（23-31）であった。併存症は高血圧8人（62%）が最多で、次いで糖尿病7人（54%）と多く、COPDなど呼吸器疾患は少なかった。喫煙歴は5人（38%）に認めたがすべて禁煙中であった。

COVID-19発症から中等症Ⅱまでの日数の中央値は6.5日（3.8-8.0）、酸素投与開始からHFNC装着までの日数の中央値は2.5日（2.0-4.0）であり、HFNCの装着日数の中央値は8日（5-9）であった。HFNC装着前の酸素投与量の中央値は5 L/min（5-7）、呼吸数の中央値は23回/min（19-28）、 SpO_2 の中央値は94%（92-94）、ROX indexの中央値は8.24（6.38-11.5）であり、肺炎のfenotypeは11人がtype Lであり、2人が未評価であった。全例でデキサメサゾンと抗凝固療法としてヘパ

リンが投与されたが、レムデシビルの投与は5人（38%）のみであった。入院日数の中央値は12日（9-17）であり、7人（54%）が自宅退院、5人（38%）が転院、1人（8%）が死亡した。死亡例を除く症例のHFNC設定条件は、 FIO_2 は0.35-0.75、flowは30-50L/minで管理された。

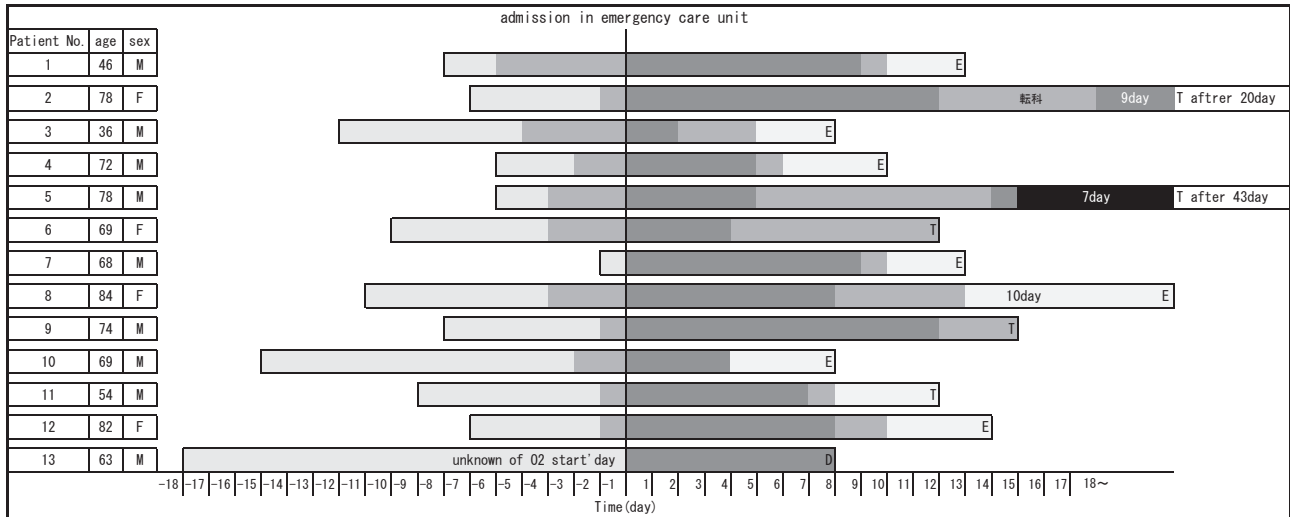
患者毎の経過を図1に示す。11人がHFNCを離脱し、1例（患者番号2）は、呼吸器内科転科（一般病棟転棟）後、器質化肺炎が増悪しHFNC再装着（9日間）とデキサメサゾンの再投与となったが、体動時のみ酸素投与の状態まで改善しリハビリテーション目的に転院となった。1例（患者番号5）はHFNC離脱10日目に細菌性肺炎+器質化肺炎の増悪でHFNCを再装着（1日間）し、さらに11日目に気管挿管、人工呼吸器管理となった。さらに1例（患者番号13）は、入院時より侵襲的な人工呼吸管理を希望されずHFNC管理を継続しその後死亡した。

研究期間中に救命病棟でCOVID-19診療に従事した総医師数は7人（救急医）、総看護師数は48人、総理学療法士数は2人であった。そのうち医師1名、看護師2名に新型コロナウイルスの新規感染を認めたが、当院感染対策チームの調査により、診療従事に関連した院内感染と考えられたのは看護師2人のみであった。

表1 Patients' data with the use of HFNC

Patient characteristics	
Age, y*	69 (63-78)
Sex, M n (%)	9 (69)
Body mass index*	24 (23-31)
Comorbidities n (%)	
Hypertension	8 (62)
Diabetes	7 (54)
Chronic renal failure	2 (15)
Dyslipidemia	3 (23)
Asthma	1 (8)
Cancer	3 (23)
History of smoking n (%)	5 (38)
Before installing HFNC	
Time from disease onset to moderate II, d*	6.5 (3.8-8.0)
Time from start of oxygen to HFNC, d*	2.5 (2.0-4.0)
Oxygen dose, L/min*	5 (5-7)
Respiratory rate, /min*	23 (19-28)
SpO_2 , %*	94 (92-94)
ROX index*	8.24 (6.38-11.5)
Pneumonia, Type L n (%)	11 (85%)
clinical course	
HFNC wearing days, d*	8 (5-9)
Length of hospitalization, d*	12 (9-17)
Outcome n (%)	
Discharge at home	7 (54)
Transfer to another hospital	5 (38)
Death in our hospital	1 (8)

* median (IQR)



Negative pressure room: Patient No. 1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 13
 No negative pressure room: Patient No. 3, 5, 9, 10, 11

onset~
 O2 administration
 HFNC wearing
 Room air
 Intubation

E: discharge at home
 T: transfer to another hospital
 D: death in our hospital

図1 clinical course of HFNC-wearing patient

考 察

今回我々は、低酸素血症を主体とする中等症Ⅱ以上のCOVID-19肺炎に対し、早期よりHFNCを導入することでその病態を改善させ、気管挿管下の人工呼吸管理を要する重症化を回避するとともに、比較的 safely HFNCを使用できたと考えます。

HFNC酸素療法は、鼻腔に直接高流量の酸素空気混合ガスを積極的な加温と加湿後に流し込むことで、①鼻咽頭（解剖学的死腔）にたまった呼気の洗い出し効果、②鼻咽頭抵抗の減少、③呼気終末陽圧換気様効果、④肺泡リクルートメント、⑤気道の粘液線毛機能の改善など、さまざまな生理学的効果をもたらすほかに、そのインターフェイスにより患者のQOLが維持可能となる³⁾。標準的な酸素吸入器と比較し、効率よく酸素化を改善させるだけでなく、呼吸努力の減少や過剰な胸腔陰圧を回避させ、その結果経肺圧の軽減による肺保護効果作用をもたらすと考えられている⁴⁾。Rochwegらは、メタ解析の結果侵襲的な人工呼吸管理を回避させる有効性について報告している⁵⁾。HFNCの適応疾患には、新型インフルエンザ肺炎などウイルス性肺炎が含まれ⁶⁾、微小血栓による肺血管障害や低酸素性肺血管攣縮機能低下に因する換気-血流不均衡を主体とする中等症Ⅱ以上のCOVID-19肺炎にも、HFNC療法は良い適応と考えられる。COVID-19の臨床経過から、発症7~10日後より呼吸不全を呈する傾向にあり、重症化する最大の要因はサイトカインストームにあるとされる。この時期にステロイド薬による抗炎症療法を行うことが重要であり、さらに過剰な呼吸努力に起因する自発呼吸誘発性肺傷害 (patient self-

inflicted lung injury, P-SILI) を抑制することが重症化回避の治療戦略と考えることから、中等症Ⅱの段階で早期にHFNCを導入し肺保護を行うことは理に当たっていると考える。実際に、COVID-19肺炎に対しHFNC酸素療法を導入した結果、侵襲的な人工呼吸管理の回避につながったとする報告が散見される⁷⁾⁸⁾。当院では、13人中11人がHFNCのみで呼吸状態の改善を認めており、その有効性が確認された。

一方で、HFNC使用開始後にさらに呼吸状態が悪化する場合は、気管挿管下の人工呼吸管理へ移行する適切なタイミングは明らかではない。HFNC開始後48時間以上経過したのちにNPPVや気管挿管下の人工呼吸管理となった場合は予後不良という報告もある¹³⁾ことから、その具体的な時期が課題である。当院における気管挿管を要した1例は、HFNC離脱後の悪化でありその因果関係は不明である。Mekkado-Artigasらは、急性呼吸不全を呈するCOVID-19患者のHFNC failureの予測因子として、導入前のnon-respiratory SOFA scoreやROX index, pHを上げており¹⁴⁾、当院でも理学的所見や肺野の画像評価のほかに、これらを参考に切り替えのタイミングを判断したいと考える。

COVID-19肺炎に対するHFNCは、エアロゾル発生による医療スタッフへの院内感染が懸念され、当初はその使用を控える傾向にあったが、その結果、早期人工呼吸管理により医療資源の逼迫状態を生んだ。HFNC使用で発生するエアロゾルに関連した医療スタッフへの院内感染のリスクは、明確なエビデンスが示されておらず、また、標準的酸素療法と比較しHFNCではそのエ

アロゾルの発生量は同等であること⁹⁾, HFNCの上からサージマスクを着用することで室内へのエアロゾル分散を抑制できること¹⁰⁾, HFNC酸素療法に従事した医療スタッフの院内感染は増加しなかったこと¹¹⁾, などが報告され, 各国でその使用が増加傾向にある. 当院では, COVID-19対応開始時にゾーニングと感染予防対策を十分に訓練し, さらにHFNC使用時は患者にサージカルマスクの装着と陰圧室での管理を原則とする対策を講じたが, 本研究期間中にCOVID-19診療に従事した医療スタッフ57人のうち2人の院内感染が認められた. 我々は, 患者数の増加により非陰圧室での管理も行ったが, Guyらは27人にHFNCを一般病棟で使用した結果, 医療スタッフの院内感染は認めなかったことを報告¹²⁾している. 当院における院内感染の原因として, HFNCを管理する部屋の環境よりN95マスクの適切な装着を含む感染予防対策が十分でなかった可能性が考えられる. また, COVID-19における勤務ストレスや疲労が影響した可能性もあり, 医療スタッフへのケアと感染予防の再教育が課題と考えられた.

本研究のlimitationとして, 第1に, HFNC導入の判断は医師の裁量で行われており, 明確な導入基準が示されていない事がある. 現在ある報告⁸⁾を参考に, 中濃度酸素マスク5-6 L/minを上限にHFNCを導入するのがよいと考える. 第2に, HFNC酸素療法と気管挿管下の人工呼吸管理を比較した有用性について検討が行われていないことがある. 当院では, 救命病棟入院時に高濃度酸素投与下で呼吸仕事量の増加を認め, 本人が希望する場合に気管挿管下での人工呼吸管理を行っており, HFNCと気管挿管下人工呼吸管理の開始条件が異なるため, 統計学的な比較検討は難しい. Mellado-Artigasらは, HFNCと気管挿管下の人工呼吸管理を比較し, HFNCの方がventilator-free daysの増加やICU滞在日数の短縮を認めたことから¹⁵⁾, 医療資源が逼迫している状況下ではHFNCでの管理が望ましいことが示唆されている. 最後に, 本研究は症例数が少なく単施設後方視研究である. 幸い道南圏では都市部と比較し患者罹患数が少なくHFNC症例数が少なかったが, 今後さらに症例を重ね引き続き検討したいと考える.

ま と め

中等症II以上のCOVID-19肺炎に対するHFNCは, 安全に施行されかつ重症化を回避しようとともに, 患者のQOLを維持し医療資源を確保する治療戦略として有効と考える.

本論文に開示すべき利益相反はない.

文 献

- 1) Wu Z, Macgoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China : Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 ; 323(13) : 1239-1242.
- 2) 厚生労働省. 重症度分類とマネジメント. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き (第4.1版). 2020 : 29-31.
- 3) 宮本顕示. 高流量鼻カニューラ酸素療法. *日呼吸誌*. 2014 ; 3(6) : 771-776.
- 4) Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 ; 195 : 1207-1215.
- 5) Rochweg B, Ganton D, Wang DX, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure : a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019 ; 45(5) : 563-572.
- 6) 永田一真. HFNCとNPPVの役割分担. *LUNG*. 2018 ; 26(3) : 241-244.
- 7) Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. 2020 ; 202(7) : 1039-1042.
- 8) Nicolas B, Martin O, Boubaya M, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia : a retrospective study. *Intensive Care*. 2021 ; 11(1) : 37-45.
- 9) Gaeckle NT, Lee J, Park Y, et al. Aerosol Generation from the Respiratory Tract with Various Modes of Oxygen Delivery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ; 202(8) : 1115-1124.
- 10) Leonard S, Atwood CW Jr, Walsh BK, et al. Preliminary Findings on Control of Dispersion of Aerosols and Droplets During High-Velocity Nasal Insufflation Therapy Using a Simple Surgical Mask : Implications for the High-Flow Nasal Cannula. *Chest*. 2020 ; 158 : 1046-1049.
- 11) Westafer L.M, Soares W.E, Salvador D, et al. No evidence of increasing COVID-19 in health care workers after implementation of high flow nasal cannula : A safety evaluation. *Am J Emerg Med*. 2021 ; 39 : 158-161.
- 12) Guy T, Créac'hcadec A, Ricordel C, et al. High-flow nasal oxygen : a safe, efficient treatment for

COVID-19 patient not in an ICU. *Eur Respir J.* 2020 ; 56(5) : 2001154

- 13) Kang BJ, Koh Y, Lim C, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive Care Med.* 2015 ; 41(4) : 623-32.
- 14) Mellado-Artigas R, Mujica LE, Ruiz ML, et al. Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure : a multicenter observational study. *J Intensive Care.* 2021 ; 9 : 23.
- 15) Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care.* 2021 ; 23 : 58.