

Topics 2

非侵襲的陽圧換気(NPPV)に関する最新の知見

立川 良^a/ 陳 和夫^b

要旨：1990年代から発展した非侵襲的陽圧換気（NPPV）療法は、心原性肺水腫や慢性閉塞性肺疾患増悪などの一部の病態ではすでに有用性が確立され、さらに今なおその適応はさまざまな呼吸不全へ拡大されて、有効性を示唆する報告が集積されつつある。一方で、NPPVの有効性について一律な結論が難しい、あるいは評価がまだまだ不十分の領域が多いことも事実である。実際のNPPVの適応に際しては、現在のエビデンスとその有用性・限界をふまえたうえで、挿管人工呼吸と相補的な人工呼吸手段としてNPPVを認識し、症例に応じてその適応や有効性を吟味する姿勢が重要である。NPPVの成否は施設・チームの経験に依存する面も大きく、特に評価が未確定の領域においては、各施設の体制に応じて柔軟かつ慎重な運用を行うことが求められる。

キーワード：非侵襲的陽圧換気，急性呼吸不全，慢性呼吸不全，急性呼吸窮迫症候群，鎮静
Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV)，
Acute respiratory failure, Chronic respiratory failure,
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)，
Sedation

連絡先：陳 和夫

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

^a 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科

^b 同 呼吸管理睡眠制御学講座

(E-mail: chink@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

はじめに

2006年にNPPVガイドライン（第1版）が発刊されてから約8年が経過した。この間、非侵襲的陽圧換気（non-invasive positive pressure ventilation：NPPV）の有効性が確立されたといえる病態にこそ大きな変わりはないものの、NPPVの普及や経験の蓄積とともにその適応は着実に拡大されつつあり、いまやNPPVは、呼吸器科医や救急集中治療医のみならず、呼吸不全と関わりを持ちうる多くの臨床医と医療スタッフにとって必要な手技となりつつある。また、新しいNPPV機種が登場とともに、adaptive servo ventilation（ASV）やvolume-assured pressure support（VAPS）を利用した新規の呼吸管理法も普及し、病態に応じてより適切な呼吸モードを選択できる環境も整いつつある。このようなNPPVを取り巻く状況の変化とともに、集積された新たな知見を加えてNPPVの適応や指針について再検討をする必要が生じており、最新のエビデンスに基づく改訂NPPVガイドライン（第2版）が2014年度内に上梓される予定である。本稿では新しいガイドラインにも取り上げられるNPPVの最近のエビデンスについて概説し、後半は特にその適応について議論の残るARDSや鎮静などに焦点を当てて解説する。

急性呼吸不全におけるNPPVのエビデンスと位置づけ

以下に示すものはあくまでエビデンスとしてのNPPVの有用性である。NPPVの成否は疾患のみならず、施行者の熟練度・ケアの体制・患者の性格などに左右される面が大きく、その適応は一律ではない。施設によってそれぞれの病態に対する経験も一定ではなく、環境にあわせて柔軟に運用されるべきものである。エビデンスや推奨度の詳細については新しいガイドラインを参照されたい。

1. 人工呼吸の第一選択としてNPPVを行うべきである

急性期NPPVの有効性が最も確立された病態は心原性肺水腫と慢性閉塞性肺疾患（COPD）増悪であり、これは旧来と変わらない。

1) 心原性肺水腫

多くの無作為化比較試験（RCT）が行われ、メタ解析でNPPV〔持続陽圧気道圧（CPAP）あるいはbilevel positive airway pressure（bilevel PAP）〕による挿管率低下（RR 0.52, 95% CI 0.36~0.75）と死亡率低下（RR 0.66, 95% CI 0.48~0.89）が示されている¹⁾。2008年のGrayらによる大規模RCTではNPPVによる生命予後改善効果が示されなかったが²⁾、この研究では軽症例が多くNPPVの効果が十分に発揮されなかった可能性が指摘されており、急性心原性肺水腫におけるNPPVの有用性にゆらぎはない。呼吸モードは、簡便性とより明らかな生命予後改善効果が示されている点をふまえてCPAPを第一選択とし、努力呼吸やCO₂貯留を伴う場合にはbilevel PAPを推奨する。大規模データベースでは、人工呼吸管理を要した心原性肺水腫の72%でNPPVが使用され、その成功率は96%と報告されている³⁾。

2) COPD増悪

心原性肺水腫と同様に多くのRCTが行われ、メタ解析でNPPVによる挿管率低下（RR 0.35, 95% CI 0.26~0.47）と死亡率低下（RR 0.45, 95% CI 0.30~0.66）が示されている⁴⁾。成功率は80~85%と報告されている。一般に意識障害を伴う場合はNPPVの適応外であるが、CO₂ナルコーシスでは例外的にNPPVの有効性が期待でき、気道確保に十分に配慮したうえでまずNPPVを試してもよい⁵⁾。

2. 上記より少しエビデンスは弱いものの、NPPVが一般に推奨される

1) 免疫不全患者の急性呼吸不全

2000/2001年の免疫不全患者の急性呼吸不全を対象とした2つの小規模RCTで、NPPVによる挿管率・合併症発生率・死亡率の低下が示されているのが、推奨の主な根拠となっている⁶⁾⁷⁾。ただし、最近の比較的大規模な後ろ向きコホート研究では、当初NPPVで管理した患者の約半数が挿管へ移行しており、特にARDSに代表される重症呼吸不全例ではNPPV失敗のリスクが高い。死亡率はNPPV成功群の41~42%に対し、NPPV失敗群では65~79%と高くなっており、重症呼吸不全例でのNPPVの管理には注意が必要となる⁸⁾⁹⁾。

3. エビデンスレベルは低いものの、NPPVが一般に推奨される

1) 拘束性胸郭疾患（肺結核後遺症、脊椎後側弯症など）の慢性呼吸不全増悪

NPPVの有用性について検討したRCTは存在せず、エ

ビデンスは十分ではないが、拘束性肺疾患の慢性期におけるNPPVの有用性は確立されており、急性悪化時にも禁忌事項がなければ、まずNPPVでの管理を試みるのが自然であろう。我が国では肺結核後遺症による慢性II型呼吸不全の急性増悪に対する使用が多く、熟練した施設であれば、NPPVの成功率は80~90%と高率である。COPDの増悪同様、CO₂ナルコーシスによる意識障害を伴う場合でも良好な成績が報告されている¹⁰⁾。

4. NPPVの有効性が示された病態が限定されている

一部の疾患や病態において、周術期におけるNPPVの有用性を示唆する報告が増えつつある。

1) 侵襲的人工呼吸からの早期抜管促進：COPD患者では有用

2013年にBurnsらは16のRCTを対象としたメタ解析で、挿管人工呼吸管理からの離脱支援（早期抜管後の呼吸補助）としてのNPPVの有用性を検討した。NPPVを併用した早期抜管によって、死亡率の低下（RR 0.53, 95% CI 0.36~0.80）と抜管失敗率・再挿管率・人工呼吸器関連肺炎発生率などの低下がみられているが、対象となった研究の大部分がCOPD増悪を背景としているため、COPD患者以外の病態での有用性は不明である¹¹⁾。実際に、このメタ解析のサブアナリシスにおいても、COPD以外の患者が混在した研究では上記の有効性は証明されなかった。

2) 抜管後の再挿管予防：ハイリスク例では有用

急性呼吸不全患者の抜管後におけるNPPVの役割も検討されている。2002年と2004年のRCTでは、抜管後に呼吸不全が再悪化した後でNPPVを使用しても再挿管率は変わらず、予後はむしろ悪化する可能性が示された¹²⁾¹³⁾。そこで予防的にNPPVを使用する意義が目目されるようになり、2005年以降の複数のRCTにおいては、抜管直後からNPPVを使用することで、再挿管率やICU死亡率の低下が示されている^{14)~17)}。ただし、多くはハイリスク患者（COPDや心不全の合併、ウィーニング失敗例、PaCO₂>45 Torrなど）を対象としており、これらのハイリスク例に該当しない症例でのNPPVの有用性は不明である。2012年にSuらによって報告された大規模なRCTでは、ハイリスク例に限らず抜管後患者全例を対象としており、ここではNPPVによる再挿管率低下や死亡率低下は示されていない¹⁸⁾。

3) 周術期の呼吸器合併症の予防・治療

術後の無気肺・肺炎・低酸素血症に対する予防あるいは治療目的でNPPVが使用され、酸素化の改善・再挿管

率の低下・肺炎の減少などの効果が認められている。RCTでNPPVの有効性が示されたのは、肺切除後と腹部術後の呼吸不全に対する治療と¹⁹⁾²⁰⁾、胸腹部大動脈術後の予防的使用である²¹⁾。

5. 適応を吟味して使用してもよい

有用性を示唆する報告はあるものの、少なくともNPPVが一律に推奨されるものではなく、病状と施設の経験をふまえてその適応を判断すべき病態である。NPPVに習熟した施設では、禁忌がなければまずNPPVで治療反応性をみる治療戦略は許容されるが、増悪の兆しがあれば速やかに挿管への移行を考慮すべきである。ARDSと鎮静については項を改めて記述する。

1) 気管支喘息発作

COPD増悪に類似する病態生理から、喘息増悪においてもNPPVによる呼吸仕事量の軽減・内因性PEEPの解除・換気血流不均等や閉塞性障害の改善・吸入効率の改善などの生理学的効果が予測される。しかしながら、喘息増悪においてはそもそも挿管に至る症例が少ないこともあって、挿管回避あるいは死亡率低下などの項目が評価できていない²²⁾。小規模な研究においてNPPVによる呼吸機能や呼吸困難の早期改善が示されており、入院期間短縮や挿管回避などの臨床的効果を示唆する報告も集積されつつあるものの²³⁾、急性期NPPVの有効性を示すエビデンスはいまだ質・量ともに不十分であり、その使用を積極的に推奨する根拠は乏しい。喘息増悪においては急激に呼吸不全が悪化する可能性があることにも注意が必要であり、現在のところ人工呼吸器を必要とする気管支喘息発作に対する第一選択は挿管人工呼吸と考えられる。

2) 胸部外傷

2013年のDuggalらによるシステマティックレビューにおいて、3つのRCT、2つの後ろ向きコホート研究、4つの観察研究をもとに、胸部外傷に対するNPPVの有効性の検討が行われた²⁴⁾。ここではRCTの結果を含め、NPPVによる挿管回避・肺炎減少などの可能性が示されているが、研究によって外傷の程度・呼吸不全の有無・治療内容などにかなりばらつきがあり、その解釈には注意が必要である。実際の適応については、全身状態・合併損傷の程度・施設の経験などによって慎重に判断する必要があろう。

慢性呼吸不全における NPPV のエビデンスと位置づけ

1. 人工呼吸の第一選択として NPPV が推奨される

拘束性胸郭疾患と神経筋疾患に対する長期 NPPV の有用性は、すでに第 1 版で示されているとおりである。

1) 拘束性胸郭疾患（肺結核後遺症、脊椎後側弯症など）の慢性呼吸不全

今日すでに広く用いられ良好な治療成績が得られているため、RCT を行うことは倫理的に困難となっているが、欧米および我が国のすべてのコホート研究において長期 NPPV による自覚症状・QOL・生存率などの改善効果が示されており、適応症例では在宅 NPPV の導入が推奨される。

2) 神経筋疾患

換気補助の第一選択として NPPV を推奨する神経筋疾患の国際ガイドラインが複数公表されている²⁵⁾²⁶⁾。神経筋疾患における長期 NPPV は、徒手や器械による咳介助を併用することで、気管切開を回避し、生命予後と QOL を改善する。喉咽頭機能低下により咳介助によっても気道クリアランスが困難な場合は、NPPV の適応外である。

2. 適応を吟味して使用してもよい

1) 安定期 COPD に対する長期 NPPV

小規模な検討が中心ではあるが、長期 NPPV により呼吸困難感・血液ガス・呼吸機能・運動耐容能・QOL・睡眠の質などが改善することが報告されており、McEvoy らによる 2008 年の RCT で生命予後の改善も初めて示された²⁷⁾。しかしながら、慢性安定期 COPD における NPPV 併用治療と標準的治療を比較した 7 つの RCT を対象とするメタ解析では、PaCO₂、PaO₂、6 分間歩行距離、QOL、肺機能検査、呼吸筋力、睡眠効率のいずれにおいても、少なくとも 3 ヶ月の治療期間で NPPV の有効性は示されなかった²⁸⁾。したがって、有効性が確立された急性期 NPPV と異なり、安定期 COPD に対する長期 NPPV は一律に有効性が期待できる治療とはいえない面があったが、最近になって NPPV 群における明らかな予後の改善を示した RCT も報告されており²⁹⁾、今後の発展が注目される領域である。また、CO₂ 貯留を伴う COPD 増悪後の在宅 NPPV 導入についても、その有効性を示唆する報告がある一方で、2014 年の Struik らによる RCT では、再増悪予防効果や生存期間延長効果は認められな

かった³⁰⁾。したがって、COPD 増悪に対して NPPV を必要とした場合も、その後に NPPV を一律に導入する根拠は明確でなく、症例ごとにその適応を吟味する必要がある。

ARDS における NPPV のエビデンスと位置づけ

1990 年代後半以降の急性期 NPPV のエビデンスの発展とともに、実臨床においても急性呼吸不全に対して NPPV を第一選択で使用する機会確実に増えている。フランスの 14 の ICU を対象としたデータベースに基づく報告では、急性呼吸不全に対して第一選択で NPPV が使用された割合は 1997 年の 29% から年々上昇し、2011 年は 42% まで増加している。この中で第一選択で NPPV が使用される割合が最も高い病態は慢性呼吸不全の急性増悪であるが、敗血症や肺炎などに伴う急性呼吸不全に対しても、免疫不全の有無にかかわらず約 3 割の症例で使用されるようになっており、その中には ARDS 症例もある程度含まれていることが予想される³¹⁾。実際に、NPPV に熟練した施設においては ARDS 患者 (P/F 比 < 200) のうち 3 割が最初に NPPV で管理され、うち 54% が挿管の回避に成功して人工呼吸器関連肺炎や死亡率の減少がみられたことが、2007 年の Antonelli らによる多施設コホート研究で報告されている³²⁾。

このように NPPV の適応範囲が拡大されつつある状況において、2012 年に新しい ARDS の定義 (Berlin definition) が発表された。そもそも ARDS は血管透過性亢進型肺水腫による急性呼吸不全を総称する症候群で、さまざまな基礎疾患や病態を包括する概念であるため、そのような不均一な疾患群に対して一律に NPPV の有用性を論じること自体が必ずしも適切とはいえないかもしれない。その限界をふまえたうえで、本項では新分類における位置づけも含め ARDS に対する NPPV の適応を考察する。

1. ARDS に対する NPPV の位置づけ

エビデンスに基づいて ARDS に対する NPPV の適応を考えた場合、要点は以下の 2 つである。

① ARDS では NPPV が失敗するリスクが高い：急性期 NPPV において、ARDS は NPPV 失敗の独立した危険因子としてあげられている⁸⁾³³⁾³⁴⁾。3 つの RCT を含む 13 の研究を対象とした 2010 年のメタ解析では、ALI/ARDS

患者に対する NPPV の失敗率は約 50% である³⁵⁾。

② NPPV 失敗は生命予後悪化と関連する：さらに ARDS をはじめとする重症急性呼吸不全においては、人工呼吸法の選択に際して「NPPV が成功すれば挿管率・死亡率の低下が期待できるが、もし NPPV が失敗した場合は生命予後が悪化する」という、NPPV の二律背反的な効果を銘記しなければならない。NPPV が失敗して挿管された急性呼吸不全/ALI/ARDS 患者の死亡率は 47~80% であり、NPPV 成功群の 0~42% に対して明らかに高く、直接挿管群と比較しても同等以上である^{8)32)36)~38)}。NPPV 失敗における生命予後の悪化については、NPPV の成否そのものが病態の重症度に依存しているという要素も少なからず影響していると思われるが、NPPV の失敗や挿管の遅れが予後を悪化させている面も指摘されており³⁹⁾⁴⁰⁾、いかに NPPV 失敗のハイリスク例を回避するかが一つのポイントになる。

上記に基づき、ARDS に対する NPPV の適応については一般に以下のように認識されている。NPPV 失敗の予測因子として、開始時の重篤な低酸素血症・全身状態不良 (SAPS II スコア高値)・NPPV 開始 1 時間後の P/F 比 < 175、などが報告されている³²⁾³⁶⁾³⁸⁾。これらのハイリスク例に該当する場合や、NPPV の一般的な注意事項を有する場合 (ショック・多臓器不全・不穏・大量の気道分泌) は、気管挿管による人工呼吸管理が推奨される。すなわち、ARDS においては軽症例・全身状態安定例が NPPV の主な適応であり、さらに NPPV 開始後数時間以内に治療効果の評価を行い、効果不十分例では挿管への移行を検討する必要がある。

2. Berlin definition をふまえて

このような NPPV の歴史的な位置づけの中で、2012 年に新しい ARDS の定義 (Berlin definition) が発表された⁴¹⁾。注目すべきは、重症度分類 (mild ARDS : P/F 比 201~300, moderate ARDS : P/F 比 101~200, severe ARDS : P/F 比 ≤ 100) の診断に際して、陽圧下 (PEEP ≥ 5 cmH₂O) での測定が必須となっていることであり、これにより P/F 比の信頼性と予後予測精度が高まった。実際の臨床に即して考えると、ARDS が疑われる症例においては、すぐに挿管の適応となる場合を除いて、まず迅速に開始できる NPPV を用い、非侵襲的陽圧下で重症度の判定を行う機会が多いと予想される。不安定な全身状態でなければ、NPPV で当座の呼吸不全へ対応すると並行して病態鑑別を行い、その結果と初期治療への反応性を加味した重症度に応じて適切な人工呼吸管理法を

選択する方法は、陽圧換気に早期に反応する心不全などに対する不必要な挿管を避ける効果も期待でき、特に NPPV に慣れた施設においては妥当な治療戦略と考えられる。

Berlin definition と同時に提唱された重症度に応じた治療強度の選択において、NPPV は mild ARDS (P/F 比 201~300) に対して使用可能とされている⁴²⁾。新分類に基づいた Thille らのコホート研究においても、NPPV 失敗による挿管率は、mild ARDS で 31%、moderate ARDS で 62%、severe ARDS で 84% であり、実際に moderate ARDS 以上では NPPV 失敗のリスクが高い。Moderate ARDS の中でも、P/F 比 > 150 では挿管率 47% であるのに対して、P/F 比 < 150 では 74% であり、P/F 比 < 175 を NPPV 失敗のリスク因子とした Antonelli らの報告もあわせると³²⁾、P/F 比 150~200 が NPPV 成否の一つの目安となるだろう。Mild ARDS を対象とした Zhan らの小規模な RCT では、酸素療法単独群と比較して NPPV 群で挿管率・臓器障害発生率の低下と院内死亡率の低下傾向が示されており、軽症例での NPPV の有用性を裏づける結果となった⁴³⁾。

では、moderate 以上の ARDS においては、NPPV の注意事項 (ショック・多臓器不全・不穏・大量の気道分泌等) を伴わない場合でも NPPV の適応はないのだろうか。実臨床では、これまでに述べたような酸素化や全身状態に基づく適応の目安以外に、背景疾患も加味する必要がある。たとえば、肺炎を主な原因とする重症呼吸不全においても、免疫不全や COPD を有する場合は NPPV による挿管率・死亡率低下が期待できることも示されており⁶⁾⁷⁾⁴⁴⁾、心不全も含めて急性期 NPPV の有効性が示された病態が合併している場合には、早期の再評価を前提として NPPV の施行も可能と考えられる。間質性肺炎の急性増悪も ARDS に至ることが多い病態であるが、治療に伴って免疫不全状態となる場合が多いこと、意識障害・ショック・気道分泌多量などの合併が少ないこと、挿管を行っても一般に予後が不良であることなどから、重症例であっても NPPV の有効性がより期待できる病態といえる⁴⁵⁾。

NPPV と緩和治療、 あるいは鎮静の併用

1. 挿管拒否 (do not intubated : DNI) 患者における NPPV

挿管に伴う合併症を回避し生命予後の改善を図るとい
う、人工呼吸器としての積極的な有効性が示されたこと
が、近年の NPPV の普及の背景にあることは間違いな
い。一方で、生存期間の延長のみではなく QOL や個々
の価値観・死生観も重視する医療の趨勢と相まって、
NPPV が DNI 患者における挿管人工呼吸の代用や治療
の上限として使用される機会が増え、時に緩和的な役割
を担うことも多くなった。

このような多面的役割を有する NPPV を用いた人工
呼吸管理を行うにあたっては、最終的な治療方針を明確
にしておくことが必要になる。Curtis らは患者の自己決
定と家族に意向に基づき、治療目標に応じた 3 つのカテ
ゴリーを設定することを提案している⁴⁶⁾。

①カテゴリー1：治療方法に制限を設けず、救命と病
状の回復を最優先とする場合である。NPPV が失敗した
場合は挿管を行う。

②カテゴリー2：カテゴリー1と同様に病状の回復を
目標とするが、悪化した場合も挿管は行わず、NPPV を
人工呼吸管理の上限とする点が異なる。また、NPPV に
よる病状の回復が見込めず患者の不快のみが強い場合
は、NPPV を中止してその他の緩和治療のみとする場合
がありうる。このカテゴリー (DNI 患者) を対象とした
急性期 NPPV の報告では、患者背景を反映して総死亡率
は 44~65% と高いものの、COPD や心原性肺水腫におい
ては相対的に死亡率が低く抑えられており、十分に治療
効果を期待できると考えられる^{47) 48)}。

③カテゴリー3：患者の呼吸困難の緩和を目的として
NPPV を使用し、呼吸困難が軽減しない場合 NPPV は中
止して、その他の手段によって苦痛の軽減を図る。この
カテゴリーにおいても、2013 年に Nava らが固形癌患者
の急性呼吸不全を対象とした RCT で NPPV の有用性を
報告している⁴⁹⁾。短期間の NPPV の使用により、酸素療
法単独と比較して早期に呼吸困難の改善とモルヒネ使用
量の減少が得られ、この間の NPPV の離脱率も 11% で
あった。実際に緩和目的で NPPV を使用する際はその
意義について十分な配慮が必要とされるだろうが、緩和
治療の一手段として検討可能と米国胸部疾患学会 (ATS)

のステートメントにも記載されている⁵⁰⁾。

2. NPPV と鎮静

上記の ATS のステートメントでは、「緩和治療は病状
が進行した段階や一定のタイミングで行われるものでは
なく、呼吸不全を含む集中治療領域においても、治療の
最初の段階から、必要に応じた強さで提供されるべきも
のである」と明記されている⁵⁰⁾。すなわち、NPPV や原
疾患の治療のみで呼吸困難の軽減が不十分であれば、そ
の苦痛に対する緩和治療が検討されるべきであり、カテ
ゴリー 2, 3 に該当する DNI 患者においてはしばしば呼
吸困難の緩和のために鎮静薬が必要となる。カテゴリー
1 の患者に対しては挿管下の鎮静が確実な手段だが、呼
吸困難や不穏に対して軽度の鎮静を併用することで、
NPPV の失敗を防ぐことができる場合がある。

NPPV 中の鎮静についてのガイドラインは現在のところ
存在しないが、2012 年に改訂された米国集中治療学会
の重症患者の鎮静・鎮痛ガイドラインに準じて考えるこ
とができよう。このガイドラインは「PAD ガイドライ
ン」とも呼ばれるとおり、pain (疼痛)・agitation (不
穏)・delirium (せん妄) の 3 つの病態からの管理を目的
としているが⁵¹⁾、NPPV では挿管に伴う疼痛がないため、
これを呼吸困難に置き換えて考えると以下ようになる。

まず、病態の評価には適切な指標が必要であり、呼吸
困難であれば Visual Analog Scale (VAS)、不穏に対す
る鎮静であれば Richmond Agitation-Sedation Scale
(RASS)、せん妄であれば Confusion Assessment Meth
od for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) が代表例で
ある。不穏の原因として、呼吸困難以外にも不安・疼
痛・低酸素血症・高 CO₂ 血症などさまざまな要因が考え
られ、せん妄の中の一部 (活発型せん妄) も不穏を呈す
るため、鎮静の是非を判断する前に、原疾患の適切な治
療や NPPV の設定調整などによって、可能な限り不穏の
原因を除去する必要がある。そのうえで鎮静を行うので
あれば、呼吸困難・不穏・せん妄のどの病態に対して投
薬が必要なのかを考え、それぞれの病態に適した治療を
選択すべきである。たとえば呼吸困難から不穏状態を呈
している場合には、まず必要なのは鎮静ではなく呼吸困
難を軽減する治療であるし、せん妄により不穏になっ
ている場合にオピオイドやベンゾジアゼピン系鎮静薬を
使用すると、かえってせん妄を悪化させる危険がある。具
体的には、呼吸困難であればオピオイド (morphine ある
いは fentanyl) が第一選択であり⁵⁰⁾、不穏に対する鎮静

であれば呼吸抑制が少ない dexmedetomidine が使用しやすく、せん妄であれば定型あるいは非定型抗精神病薬が第一選択薬（保険適用外）となるであろう。

実地臨床における NPPV と鎮静の併用の実態については報告が極めて少なく、各施設で一定の基準を設けて使用しているのが現状と思われる。Devlin らの 2007 年のサーベイランスでは、対象となった欧米の呼吸器科医あるいは集中治療医のうち 9 割が NPPV と鎮静・鎮痛薬の併用を経験しているが、その半数以上は鎮静・鎮痛薬の使用頻度は全体の 25% 未満と回答している⁵²⁾。我が国の ICU を対象とした 2012 年の調査では、NPPV 症例のうち、鎮痛薬は 50%（使用薬剤は fentanyl が 22% で最多）、鎮静剤は 56%（使用薬剤は dexmedetomidine が 27% で最多）で併用されている⁵³⁾。ガイドラインでは鎮静薬として非ベンゾジアゼピン系が推奨されているが⁵¹⁾、なかでも dexmedetomidine は呼吸抑制が軽度でありせん妄の誘発も少ないため、NPPV 使用時にも有効性が期待できる。心原性肺水腫や COPD 増悪における NPPV 継続困難患者を対象とした研究では、dexmedetomidine は midazolam と比較して鎮静レベルの調整や人工呼吸期間短縮の面で優れていたとされる⁵⁴⁾⁵⁵⁾。一方で Devlin らの RCT では、急性呼吸不全に対して NPPV 開始直後から dexmedetomidine を投与しても NPPV の継続率には差は認められず、NPPV 患者に一律に鎮静を行う有用性は示されていない⁵⁶⁾。

最後に NPPV と鎮静を併用する際の注意点をあげる。NPPV と鎮静に関するガイドラインが存在しない以上、各施設で NPPV と鎮静を併用する際のプロトコルを策定しておくのが望ましい。具体的には、鎮静下 NPPV を行う環境、鎮静の評価指標と目標とする鎮静レベル、使用薬剤とその投与量などについて明確化する。NPPV と鎮静を併用する場合は、（末期呼吸不全の緩和治療などの状況でなければ）ICU もしくはそれに準じた監視下での使用を原則とし、必要時にすぐ挿管できる体制が前提である。鎮静レベルは浅く（RASS 0~2）保つ必要がある。特に呼吸疲労の著しい II 型呼吸不全では、少量の鎮静薬投与でも一気に CO₂ 貯留を増悪させてナルコーシスとなる可能性があり、鎮静薬の投与は慎重に行うべきである。また特にカテゴリー 1 の患者で NPPV のエビデンスレベルが高くない病態においては、鎮静下 NPPV によって挿管のタイミングが遅れ、予後の悪化を招くことがないように留意することも必要である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：陳 和夫；講演料（帝人在宅医療）、研究費・助成金（フィリップス・レスピロニクス）、寄付講座（テイジンファーマ、フクダ電子、フクダライフテック関西、フィリップス・レスピロニクス）。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Vital FM, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD005351.
- 2) Gray A, et al. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med* 2008; 359: 142-51.
- 3) Tallman TA, et al. Noninvasive ventilation outcomes in 2,430 acute decompensated heart failure patients: an ADHERE Registry Analysis. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 355-62.
- 4) Quon BS, et al. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756-66.
- 5) Diaz GG, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation to treat hypercapnic coma secondary to respiratory failure. *Chest* 2005; 127: 952-60.
- 6) Antonelli M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA* 2000; 283: 235-41.
- 7) Hilbert G, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 481-7.
- 8) Adda M, et al. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2008; 36: 2766-72.
- 9) Gristina GR, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Crit Care Med* 2011; 39: 2232-9.
- 10) 坪井知正, 他. 肺結核後遺症における急性期 NPPV の治療成績. *日胸疾患会誌* 2006; 44: 160-7.
- 11) Burns KE, et al. Noninvasive ventilation as a wean-

- ing strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ* 2013; 186: E112-22.
- 12) Keenan SP, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for postextubation respiratory distress: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3238-44.
 - 13) Esteban A, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med* 2004; 350: 2452-60.
 - 14) Ferrer M, et al. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 164-70.
 - 15) Trevisan CE, et al. Noninvasive mechanical ventilation may be useful in treating patients who fail weaning from invasive mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2008; 12: R51.
 - 16) Ferrer M, et al. Non-invasive ventilation after extubation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1082-8.
 - 17) Ornicco SR, et al. Noninvasive ventilation immediately after extubation improves weaning outcome after acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2013; 17: R39.
 - 18) Su CL, et al. Preventive use of noninvasive ventilation after extubation: a prospective, multicenter randomized controlled trial. *Respir Care* 2012; 57: 204-10.
 - 19) Auriant I, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1231-5.
 - 20) Squadrone V, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 589-95.
 - 21) Kindgen-Milles D, et al. Nasal-continuous positive airway pressure reduces pulmonary morbidity and length of hospital stay following thoracoabdominal aortic surgery. *Chest* 2005; 128: 821-8.
 - 22) Lim WJ, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD004360.
 - 23) Murase K, et al. The use of non-invasive ventilation for life-threatening asthma attacks: Changes in the need for intubation. *Respirology* 2010; 15: 714-20.
 - 24) Duggal A, et al. The safety and efficacy of noninvasive ventilation in patients with blunt chest trauma: a systematic review. *Crit Care* 2013; 17: R142.
 - 25) Bushby K, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177-89.
 - 26) Rafiq MK, et al. Respiratory management of motor neurone disease: a review of current practice and new developments. *Pract Neurol* 2012; 12: 166-76.
 - 27) McEvoy RD, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64: 561-6.
 - 28) Struik FM, et al. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD002878.
 - 29) Köhnlein T, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 698-705.
 - 30) Struik FM, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69: 826-34.
 - 31) Schnell D, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med* 2014; 40: 582-91.
 - 32) Antonelli M, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007; 35: 18-25.
 - 33) Antonelli M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1718-28.

- 34) Ferrer M, et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1438-44.
- 35) Agarwal R, et al. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir Care* 2010; 55: 1653-60.
- 36) Rana S, et al. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10: R79.
- 37) Molina R, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure. *Crit Care* 2012; 16: R133.
- 38) Thille AW, et al. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care* 2013; 17: R269.
- 39) Demoule A, et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1756-65.
- 40) Carrillo A, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2012; 38: 458-66.
- 41) Force ADT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.
- 42) Ferguson ND, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573-82.
- 43) Zhan Q, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2012; 40: 455-60.
- 44) Confalonieri M, et al. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1585-91.
- 45) Tomii K, et al. Role of non-invasive ventilation in managing life-threatening acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Intern Med* 2010; 49: 1341-7.
- 46) Curtis JR, et al. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 932-9.
- 47) Levy M, et al. Outcomes of patients with do-not-intubate orders treated with noninvasive ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32: 2002-7.
- 48) Azoulay E, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med* 2013; 39: 292-301.
- 49) Nava S, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 219-27.
- 50) Lanken PN, et al. An official American Thoracic Society clinical policy statement: palliative care for patients with respiratory diseases and critical illnesses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 912-27.
- 51) Barr J, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2013; 41: 263-306.
- 52) Devlin JW, et al. Survey of sedation practices during noninvasive positive-pressure ventilation to treat acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 2298-302.
- 53) 日本集中治療医学会規格・安全対策委員会, 日本集中治療医学会看護部会. ICUにおける鎮痛・鎮静に関するアンケート調査. *日集中医誌* 2012; 19: 99-106.
- 54) Huang Z, et al. Dexmedetomidine versus midazolam for the sedation of patients with non-invasive ventilation failure. *Intern Med* 2012; 51: 2299-305.
- 55) Senoglu N, et al. Sedation during noninvasive mechanical ventilation with dexmedetomidine or midazolam: A randomized, double-blind, prospective study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2010; 71: 141-53.
- 56) Devlin JW, et al. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest* 2014; 145: 1204-12.

Abstract**The latest knowledge on noninvasive positive pressure ventilation: Current evidence and practical applications**Ryo Tachikawa^a and Kazuo Chin^b^aDepartment of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University^bDepartment of Respiratory Care and Sleep Control Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Indications for noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) have been expanding since the 1990s. The efficacy of NPPV has been established in the treatment of cardiogenic pulmonary edema and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Accumulating evidence has also suggested its potential usefulness in other contexts associated with respiratory insufficiency. Meanwhile, large areas remain in which the benefits of NPPV are not uniform or yet to be determined. Therefore NPPV should be regarded as a complementary method to invasive ventilation, and care must be taken in its application to assess its potential harm and benefits based on current evidence and recommendations. It should also be emphasized that the success of and the actual indications for NPPV should substantially vary depending on the skill level of the medical care team, requiring a flexible and prudent implementation of NPPV, especially for conditions where its efficacy has not been determined.