

○ 문장형 임상질문

급성 저산소혈증 호흡부전이 있는 코로나19 성인 환자에게 고유량비강캐놀라요법은 고식적 산소치료, 비침습적 기계환기 혹은 침습적 기계환기에 비해 안전성, 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 급성 저산소혈증 호흡부전이 있는 코로나19 성인 환자

Intervention: 고유량비강캐놀라요법

Comparators: 고식적 산소치료, 비침습적 기계환기 혹은 침습적 기계환기

Outcomes:

- 핵심적 결과지표: 사망률(28일, 중환자실, 병원내), 기관 내 삽관 비율
- 중요한 결과지표: 임상적 호전, 산소화 호전

Study design: 무작위배정임상시험, 비교군이 있는 관찰연구

○ 권고문

1. 급성 저산소혈증 호흡부전이 있는 코로나19 환자에게 고식적 산소치료보다 고유량비강캐놀라를 시행할 수 있다. (근거수준: 중등도, 권고등급 B)

(임상적 고려사항) 급성 저산소혈증 호흡부전이 있는 코로나19 환자에서 산소 치료방법은 각 기관의 산소 장치의 가용성, 의료진들의 숙련도, 환자별 고려사항, 환자의 편안함 정도 등을 고려해서 선택해야 한다.

2. 급성 저산소혈증 호흡부전이 있는 코로나19 환자에게 고유량비강캐놀라 혹은 비침습적 기계환기를 환자 상태에 따라 의료진의 판단 하에 사용할 수 있다. (근거수준: 낮음, 권고등급 B)

(임상적 고려사항) 우리나라에서는 유럽이나 중국과 비교했을 때 비침습적 기계환기 시행보다는 고유량비강캐놀라의 적용에 대한 의료진의 경험이 많아 좀 더 용이한 편이다. 그러나 만성 폐쇄성 폐질환의 급성 악화 등에 의한 고이산화탄소 혈증을 동반한 호흡부전환자나 폐부종이 동반된 경우에는 비침습적 기계환기가 더 유용할 수 있으므로 의료진이나, 각 중환자실의 경험, 환자의 적응 정도, 환자별 고려사항(claustrophobia 유무)에 따라 산소 투여 방법을 적용해야 한다.

3-1. 급성 저산소혈증 호흡부전이 진행되는 코로나19 환자에게 고유량비강캐놀라를

적용 후에도 호흡부전이 악화되면 지체하지 말고 침습적 기계환기를 시작할 것을 권고한다. (권고등급: 전문가 합의권고)

고유량비강캐놀라가 기관 내 삽관과 인공 호흡기가 필요한 환자들에서 이를 대체 하는 것은 아니다. 고유량비강캐놀라를 사용하다가 기관 내 삽관이 늦어지는 경우 사망률이 증가한다. 고유량비강캐놀라를 사용하면서 PaO₂/FiO₂가 150mmHg 미만으로 급성 저산소혈증이 악화되면 지체하지 말고 기관 내 삽관을 해야 한다. 고유량비강캐놀라 치료에서 침습적 기계환기로 전환 시점을 예측하는 인자로는 ROX 지표가 대표적이고, ROX 지표를 보완한 modified ROX 지표가 대표적이거나, 예후 인자 만으로 환자의 예후를 예측하기는 어려움이 있어 환자 상태 변화에 대한 지속적인 모니터링이 필요하다.

3-2. 급성 저산소혈증 호흡부전이 있는 코로나19 환자에게 침습적 기계환기 적응증이 되지 않는 연명의료중단이 결정된 경우 고유량비강캐놀라를 사용할 수 있다. (권고등급: 전문가 합의권고)

※ 대조군 구분

- (1) 고식적 산소치료: conventional oxygen therapy (COT)
- (2) 비침습적 기계환기: non-invasive ventilation (NIV), continuous positive airway pressure (CPAP), non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV)
- (3) 침습적 기계환기: invasive mechanical ventilation (IMV)

※ 급성 저산소혈증의 기준

코로나19 환자에서 빠르고 얇은 호흡, 빈맥, 호흡 시 덧근육(accessory-muscle)을 사용하는 등의 임상증상이 있으면서 PaO₂/FiO₂가 200mmHg 미만인 환자 또는 FiO₂ 0.4에서 O₂ sat 94% 미만인 환자(1, 2)

○ 기타 고유량비강캐놀라요법 관련 기본 정보

고유량비강캐놀라(high-flow nasal cannula, HFNC)는 비교적 최근에 개발되어 저산소증 환자에서 사용빈도가 급격히 증가하고 있는 고유량계 도구이다. HFNC는 Air/oxygen blender와 active heated humidifier, single heated circuit, 비캐놀라로 구성된다. 공급되는 가스는 active heated humidifier로 충분히 가온(heated) 가습(humidified) 되고, heated circuit을 통해 전달된다.

Air/oxygen blender에서 FiO₂는 21%에서 100%까지, 기류는 최대 60 L/min까지 조절할 수 있으며, 산소를 체온과 비슷한 온도까지 올릴 수 있다.

기존 산소치료용 장치는 유량이 보통 15L/min으로 호흡부전 환자는 그 이상의 흡기 유량을 필

요로 하는 경우가 많아 기존의 산소치료용 장치는 흡기 시 실내공기가 함께 유입된다. 따라서 호흡수가 빠르고 높은 흡기 유량을 필요로 하는 환자에서는 산소의 농도가 일정하게 유지되지 않는다. HFNC는 고농도의 산소를 높은 유량으로 제공함으로써 이러한 문제를 극복할 수 있다. HFNC의 높은 기류는 환자의 다양한 inspiratory flow rate을 만족시켜, anatomical dead space를 감소시키고, 이산화탄소의 washout을 증가시켜 이산화탄소의 재호흡을 줄여 호흡일도 감소시킨다.

온도나 습도가 낮은 공기는 기관지 수축을 일으키고 마른 점액에 의한 기도 폐쇄의 위험성을 증가시키게 되는데, HFNC는 체온에 가까운 온도 및 100%에 가까운 습도의 공기를 제공함으로써 환자들의 불편감을 개선하고, 점액과 이물질의 mucociliary clearance를 향상시켜 무기폐를 방지하는 데 도움이 된다. 또한 HFNC는 비인강에 양압을 발생시킴으로써 약간의 호기말양압(positive end-expiratory pressure) 효과를 만든다(3-9)

HFNC는 2015년 NEJM에 Frat 등이 특히 P/F ratio 200mmHg 이하의 저산소성 급성 호흡부전 환자에서 기관 내 삽관의 빈도를 줄여주고 90일 사망률에서 이득이 있음을 발표한 후 임상에서 적용이 증가하였다(10). 급성 저산소성 호흡부전, 중환자에서 발관 후 발생한 호흡부전의 예방, 면역저하자에서의 호흡부전, 기관 내 삽관 중 저산소증 예방, 수술 후 환자의 저산소증, 생애말기 돌봄(end of life care)에 사용되고 있으며 최근 2017년 유럽 호흡기 학회와 미국 흉부 학회에서 공동으로 발표한 비침습적 양압 환기에 관한 임상진료지침에서 HFNC를 비침습적 양압 환기의 하나의 방법으로 간주하고 임상적 적응증에 대해 논의하고 있다(11).

HFNC는 비강과 상기도에 구조적 이상이 있는 경우 사용이 어렵다. 흡인의 위험이 높거나 가래를 뱉지 못하는 환자에서도 사용이 제한된다. 높은 유량으로 인해 압력이 발생할 수 있기 때문에 안면 기형이나 외상이 있는 환자에게도 사용이 제한된다. 의식이 없거나, 자발 호흡이 없거나, 생체 징후가 불안정한 환자에서의 사용은 금기이다. 또한 HFNC 산소 치료 실패는 환자의 나쁜 예후와 관련 있음이 잘 알려져 있으므로 면밀한 모니터링이 필요하다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2022년 5월 4일 총 1,895편을 검색하였으며, 문헌 선별과정에서 중복을 제외한 1,780편을 제목과 초록을 이용하여 선별(Screening) 후 총 154편의 원문을 검토하였다. 이전에 정한 선택배제 기준을 적용하였으며, 최종 근거표에 포함된 연구는 총 16편으로 무작위배정비교임상시험(randomized controlled trials, RCT) 3편(1, 2, 12), 코호트 연구 13편 이었다.

Aguirre-Bermeo 등(2021)의 연구는 코로나19 중환자를 대상으로 입원 당일 사용된 호흡 지원 전략에 따라 HFNC 87명과 고식적 산소치료 85명, NIV 87명, 조기 MIV 92명을 비교하였다(13).

Beduneau 등(2021)의 연구는 코로나19 중환자실에 입원한 코로나19환자를 대상으로 HFNC

567명과 COT 766명 및 NIV 158명을 비교하였다(14).

Bonnet 등(2021)의 연구는 중환자실에 입원한 코로나19환자를 대상으로 HFNC을 받은 76명과 COT를 받은 62명을 비교하였다(15).

Hansen 등(2021)의 연구는 기계환기가 필요한 코로나19 환자를 대상으로 HFNC을 받은 30명과 COT를 받은 61명을 비교하였다(16).

Kabak 등(2021)의 연구는 중환자실에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 HFNC을 받은 26명과 COT를 받은 28명을 비교하였다(17).

Ospina-Tascón 등(2021)의 연구는 콜롬비아에 있는 3개 병원의 응급실 및 중환자실에 입원한 코로나19 중환자를 대상으로 무작위 할당으로 HFNC을 받은 109명과 COT를 받은 111명을 비교하였다(1).

Perkins 등(2022)의 연구는 코로나19로 인한 급성 저산소 호흡부전으로 입원한 환자에서 HFNC을 받은 418명과 COT를 받은 475명 또는 CPAP를 받은 380명을 비교하였다(2).

Sayan 등(2021)의 연구는 코로나19 폐렴으로 인해 중환자실에 입원한 환자 중 HFNC을 받은 24명과 COT를 받은 19명을 비교하였다(18).

Wendel-Garcia 등(2022)의 연구는 중환자실에 입원한 급성 저산소증 코로나19 환자를 대상으로 HFNC 439명과 COT 553명, NIPPV 101명을 비교하였다(19).

Alharthy 등(2020)의 연구는 기관 내 삽관을 하지 않은 코로나19 환자들 중 HFNC을 받은 15명과 Helmet-CPAP요법을 받은 15명을 비교하였다(20).

Alkouh 등(2022)의 연구는 중환자실에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 HFNC을 받은 162명과 NIV를 받은 71명을 비교하였다(21).

Costa 등(2022)의 연구는 코로나19로 인한 급성 저산소성 호흡부전 환자를 대상으로 HFNC을 받은 23명과 NIV를 받은 14명을 비교하였다(22).

Franco 등(2020)의 연구는 중환자실 외부의 중증 코로나19 환자를 대상으로 HFNC을 받은 163명과 NIV 또는 CPAP를 받은 507명을 비교하였다(23).

RamachandranNair 등(2021)의 연구는 코로나19로 인한 급성 저산소성 호흡부전 환자를 대상으로 HFNC을 받은 55명과 NIV를 받은 54명을 비교하였다(12).

Santos 등(2022)의 연구는 중환자실에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 HFNC을 받은 139명과 NIV 또는 CPAP를 받은 51명을 비교하였다(24).

Shoukri (2021)의 연구는 코로나19로 인한 급성 저산소성 호흡부전 환자를 대상으로 HFNC을 받은 37명과 NIV를 받은 26명을 비교하였다(25).

종합된 근거 합성 결과는 비교군에 따라 구분하여 제시하였다.

(1) 고유량비강캐놀라 대 고식적 산소치료

코로나19 중환자를 대상으로 HFNC와 COT를 비교한 근거 문헌은 9편으로 RCT 연구 2편(1, 2), 코호트 연구 7편(13-19) 이었다. 사망 관련하여 2편의 RCT 연구에서 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(RR, 0.78; 95% CI 0.44,1.39), 코호트 연구에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR, 0.74; 95% CI 0.38,1.48). 기관 내 삽관 관련해서도 RCT 연구에서 두 군 간 유의한 차이가 없었고(RR, 0.84; 95% CI 0.58,1.21), 코호트 연구에서는 HFNC를 시행한 군에서 유의하게 낮은 기관 내 삽관율을 보였다(RR, 0.77; 95% CI 0.72,0.81). 코호트 연구 1편(18)에서 산소화 호전 관련 SpO₂, PaO₂, PaO₂/FiO₂를 보고하였다. SpO₂는 HFNC군에서 조금 더 높아졌고, PaO₂, P/F ratio의 경우 HFNC군에서만 증가하는 양상으로 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 임상적 호전 관련 결과 지표(호전에 걸리는 시간)는 보고되지 않았다.

[표1] 결과요약표: 고유량비강캐놀라 대 고식적 산소치료

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with COT	Risk with HFNC			
30-day & In-hospital mortality (Critical)					
RCT	209 per 1,000	163 per 1,000 (92 to 291)	RR 0.78 (0.44 to 1.39)	963 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a
Cohort	197 per 1,000	146 per 1,000 (75 to 291)	RR 0.74 (0.38 to 1.48)	1562 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{c,d,e}
Intubation rate (Critical)					
RCT	463 per 1,000	366 per 1,000 (253 to 527)	RR 0.84 (0.58 to 1.21)	982 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High
Cohort	800 per 1,000	616 per 1,000 (576 to 648)	RR 0.77 (0.72 to 0.81)	1598 (6 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b
Oxygenation (Important)					
Cohort	Sayan 등(2021) 연구에서 SpO ₂ , PaO ₂ , PaO ₂ /FiO ₂ 를 보고함. SpO ₂ 는 중재군과 비교군 모두 호전양상을 보였으나, HFNC군에서 조금 더 높아짐(93.4% versus 90.0%). PaO ₂ 와 P/F ratio의 경우 HFNC군에서만 증가하는 양상이고, 비교군에서는 감소하는 양상으로 통계적으로 유의한 차이가 있음.(change 값: PaO ₂ , 18.5 ± 26.1 versus -0.76±14.53; P/F ratio, 27.7 ± 48.6 versus -1.71±41.0)			43 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{b,f}
Clinical improvement	Not reported		-	-	-

(Important)

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. 두 군의 event 합이 300을 넘지 않으며, 신뢰구간이 넓은
 - b. 포함된 문헌 중 1편이 ROBANS '대상자선정' 영역에서 비플림 위험이 '높음'으로 평가됨
 - c. 효과의 방향성이 반대이며, 이질성(I^2)값이 81%임
 - d. 신뢰구간이 1을 포함하며, 95% CI 0.75-1.25를 넘음
 - e. 포함된 문헌 중 4편이 ROBANS '대상자선정' 영역에서 비플림 위험이 '높음'으로 평가됨
 - f. 적은 표본수와 넓은 신뢰구간
-

(2) 고유량비강캐놀라 대 비침습적 기계환기

코로나19 중환자를 대상으로 HFNC과 비침습적 기계환기(NIV, CPAP, NIPPV)를 비교한 근거 문헌은 11편으로 RCT 2편(2, 12), 코호트 연구 9편(13, 14, 19-25) 이었다. 사망 관련하여 1편의 RCT 연구(12)에서는 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나(RR, 0.63; 95%CI 0.38, 1.04), 코호트 연구에서는 중재군이 대조군 보다 통계적으로 유의하게 사망이 적게 발생하였다(RR, 0.51; 95%CI 0.43, 0.61). 기관 내 삽관율은 RCT 연구에서 중재군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였으나(RR, 0.59; 95%CI 0.35, 0.99), 코호트 연구에서는 두 군간 유의한 차이가 없었다(RR, 0.90; 95%CI 0.78, 1.04).

산소화 호전 관련 RCT 연구에서 24시간 후의 SpO₂의 변화량은 중재군과 대조군 간에 유의한 차이는 없었으나(MD, 0.00, 95%CI: -1.39, 1.39, p=1.00), P/F ratio는 대조군에서 더 높게 나타났다(118.3 vs. 154 mmHg, p=0.02). ROX 지수는 1편의 코호트 연구(20)에서 보고하였고, 중재군과 대조군 모두 8 이상으로 산소화 호전에 성공하며, 두 군 간 차이는 없었다.

[표2] 결과요약표: 고유량비강캐놀라 대 비침습적 기계환기

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with NIV,CPAP,NIPPV	Risk with HFNC			
30-day & In-hospital mortality (Critical)					
RCT	463 per 1,000	292 per 1,000 (176 to 481)	RR 0.63 (0.38 to 1.04)	109 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Cohort	342 per 1,000	175 per 1,000 (147 to 209)	RR 0.51 (0.43 to 0.61)	1622 (4 observational studies)	⊕○○○ Very low ^c
Intubation rate (Critical)					
RCT	463 per 1,000	273 per 1,000 (162 to 458)	RR 0.59 (0.35 to 0.99)	109 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}
Cohort	396 per 1,000	357 per 1,000 (309 to 412)	RR 0.90 (0.78 to 1.04)	2429 (8 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{d,e}
Oxygenation (Important)					
RCT	Ramachandran 등(2021) RCT 1편에서 P/F ratio와 SpO ₂ 값 보고함. P/F ratio의 경우, 비침습적 기계환기군에서 더 높음(118.3 vs. 154 mmHg; MD, -35.67; 95%CI -65.16,-6.18; p=0.02). 24 시간 후의 SpO ₂ 의 경우, 두 군에서 유의한 차이는 없었다(MD, 0.00; 95%CI -1.39, 1.39; p=1.00)			109 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,f}
Cohort	각 2편의 코호트 연구에서 PaO ₂ /FiO ₂ 와 ROX 지수를 보고함. P/F ratio의 경우, Alharthy 등(2020) 연구에서는 HFNC군과 Helmet-CPAP군에서 모두 300mmHg 이상으로 호전되었으며, 두 군의 차이가 없었음. Shoukri 등(2021) 연구에서는 NIV군이 HFNC군보다 더 나은 호전 양상을 보였음(after값, 225.67 ± 44.33 vs. 241.53 ± 49.43). ROX 지수의 경우, Alharthy 등(2020) 연구에서는 HFNC군과 Helmet-CPAP군 모두 ROX 지수 값이 8 이상으로 산소화호전에 성공함. Costa 등(2022) 연구에서도 ROX 지수 값은 치료 중 및 후에 증가했으며, HFNC군과 NIV군 치료 간에 차이는 없었음.			130 (3 observational studies)	⊕○○○ Very low ^{f,g,h}
Clinical improvement (Important)					
RCT	Ramachandran 등(2021) RCT 1편에서 respiratory rate값 보고함. 중재군과 대조군에서 통계적 유의한 차이는 없음(MD 0.00 회/분; 95%CI -2.09, 2.09; p=1.00).			63 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,f}
Cohort	Shoukri 등(2021) 연구에서 HFNC군에서 NIV군 대비 유의하게 호전된 respiratory rate를 보임 (after값: 21.48 ± 2.11 vs. 23.76 ± 3.58 회/분; p<0.01).			109 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^{f,i}

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. 눈가림영역에서 비뚤림위험이 '높음'으로 평가됨
- b. 1개 연구, 적은 표본수
- c. 문헌 1편이 ROBANS '대상군비교가능성' 과 '대상자선정' 영역에서 비뚤림 위험이 '높음'으로 평가됨
- d. 포함된 문헌 중 5편이 ROBANS '대상자선정' 영역에서 비뚤림 위험이 '높음' 또는 '불확실' 로 평가됨.
- e. 이질성($I^2=44\%$)은 크지 않으나, 효과방향성이 비일관됨.
- f. 표본수가 400을 넘지 않으며, 넓은 신뢰구간을 가짐.
- g. 포함된 3편 모두 ROBANS '대상자선정' 영역에서 비뚤림 위험이 '높음'으로 평가됨
- h. 2편 문헌의 방향성이 다름.
- i. ROBANS '대상자선정' 과 '교란변수' 영역에서 비뚤림위험이 '높음'으로 평가됨

(3) HFNC 대 침습적 기계환기

코로나19 중환자를 대상으로 HFNC과 침습적 기계환기를 비교한 근거 문헌은 코호트 연구 1편 (13)이었다. 중환자실 사망 관련하여 중재군과 대조군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(RR, 0.78; 95%CI 0.45,1.36). 주요 결과지표인 기관 내 삽관율은 비교 불가하며, 임상적 또는 산소화 호전 지표는 보고되지 않았다.

[표3] 결과요약표: 고유량비강캐놀라 대 침습적 기계환기

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risk with IMV	Risk with HFNC			
ICU mortality (Critical)	250 per 1,000	195 per 1,000 (113 to 340)	RR 0.78 (0.45 to 1.36)	179 (1 observational study)	⊕○○○ Very low ^a
Oxygenation (Important)	Not reported		-	-	-

Clinical improvement (Important)	Not reported	-	-	-
-------------------------------------	--------------	---	---	---

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Event 발생수가 300을 넘지 않으며, 신뢰구간이 1을 포함하고 95% CI 0.75-1.25를 넘음

b. Event 발생수가 300을 넘지 않음.

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

HFNC와 고식적 산소치료 효과 비교 관련하여 핵심적인 결과 지표인 사망, 기관 내 삽관율을 보고한 RCT 2편의 사망 발생 수가 충분한 검정력을 가지지 않으며, 신뢰구간이 넓어 GRADE '비정밀성' 항목에서 등급을 낮추어 평가되었다. 이에 따라 종합 근거수준도 '중등도'로 판정하였다.

HFNC와 비침습적 기계환기 효과 비교 관련하여 핵심적인 결과 지표인 사망, 기관 내 삽관율을 보고한 RCT 1편은 표본수가 적고, 눈가림 항목에서 비뚤림 위험이 있는 것으로 평가되어, GRADE '비정밀성' 영역과 '비뚤림 위험' 영역에서 1등급씩 낮춰, 종합 근거수준은 '낮음'으로 판정하였다.

HFNC와 기계환기를 비교한 근거 문헌은 코호트 1편으로 핵심적인 결과 지표인 사망 관련하여 발생수가 적고, 신뢰구간이 넓어 GRADE '비정밀성' 항목에서 1등급을 낮추어 종합 근거수준은 '매우낮음'으로 판정하였다.

2. 이득과 위해

HFNC는 호흡부전 환자에서 기관 내 삽관의 필요성을 감소시킬 수 있는 치료 방법으로, 특히 중환자실이 부족할 수 있는 코로나19 대유행 상황에서는 가운, 가습한 고농도의 산소를 안정적으로 공급할 수 있어 그 사용이 증가하고 있다. 이번 분석에서는 코로나19 중환자를 대상으로 HFNC와 고식적 산소치료를 비교한 문헌을 분석하였을 때, 코호트 연구에서는 HFNC를 시행한 군에서

유의하게 낮은 기관 내 삼관율을 보였고 코호트 1편(18)에서 산소화 호전을 보고하였다. 코로나 19 중환자를 대상으로 HFNC와 침습적 기계환기(NIV, CPAP, NIPPV)를 비교한 연구에서 사망 관련하여 코호트 연구에서는 중재군이 대조군 보다 통계적으로 유의하게 사망이 적게 발생하였고 기관 내 삼관율은 RCT 연구에서 중재군이 대조군 보다 통계적으로 유의하게 적게 발생하였다.

코로나19 유행 초기에는 HFNC의 비말 확산과 에어로졸 생산에 우려가 있었지만 실제로는 다른 산소 투여방법에 비해 특별히 이런 위험성이 더 크지 않다는 보고가 되었다. 따라서 HFNC는 저유량 산소투여로 저산소증이 개선되지 않는 코로나19 환자에게 우선적으로 고려할 수 있는 산소 투여 방법으로 권고되고 있다. 그렇지만 환자 자체의 과도한 호흡 노력과 이에 따른 압력 변화가 폐 손상(patient self-inflicted lung injury)의 가능성이 존재하고, 장기간의 고농도 산소 투여 자체도 폐 손상을 악화시킬 수 있기 때문에 유의해야 한다. 또한 HFNC는 환기를 도와주는 장치는 아니며 소량의 양압이 기도 내에 형성될 수 있으나 호기말양압처럼 셉트를 의미 있게 줄일 정도는 아니라는 점을 이해를 하고 있어야 한다. 따라서 환자의 기저 질환, 호흡부전의 정도, 종류에 따라 경험 있는 의료진에 의해 면밀한 모니터링 하에 사용해야 한다.

3. 가치와 선호도

환자의 선호도를 확인하는 연구는 없지만, 급성 호흡부전이 동반된 코로나19 환자에서 HFNC를 적용하는 것은 경제적 부담의 증가는 크지 않으면서 환자가 기계에 적응하기 쉽고, 기관 내 삼관의 위험성을 줄일 수 있는 임상적 이득을 기대할 수 있어 가치가 있는 것으로 판단된다.

HFNC 산소요법이 실패하는 경우 호흡정지(respiratory arrest) 가능성이 높고 기관 내 삼관 시술자가 에어로졸에 노출되는 위험이 있으므로 HFNC 산소요법을 시행하고 있는 환자는 면밀히 관찰할 필요가 있다.

4. 자원(비용 포함)

HFNC는 중환자실 필수 치료 장비에 들어가며, 2015년부터 신의료기술로 등재되어 급여가 신설되었다. HFNC를 사용하면 고식적 산소요법과 비교했을 때 추가 비용이 발생하지만, 침습적 기계환기 이탈 실패 감소, 기관 내 재삼관율 감소 등의 장점을 고려했을 때 비용-효과적인 면에서 이득이 있을 것으로 판단된다. 그러나 자원이 한정되어 있기 때문에 적응증이 되는 환자를 잘 선택하여 최선의 효과를 기대하는 것이 필요하다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

NIH 가이드라인에서는 급성 저산소혈증 호흡부전(acute hypoxemic respiratory failure)을 가진 코

로나19 성인 환자에서 고식적 산소치료에도 불구하고 저산소혈증이 진행되는 경우 HFNC 산소치료를 시행하도록 권고하고 있고, 이 치료에 실패할 경우 비침습적 양압환기 혹은 인공호흡기 사용을 시작하도록 권고하고 있다(권고등급: BIIa). 또한 침습적 기계환기의 적응증이 되지 않는 중증 저산소혈증 호흡부전 환자에서는 각성 시 복와위 치료를 시행하도록 권고하고 있다(권고등급: BIIa)(26).

NIH 가이드라인은 코로나19가 아닌 환자를 대상으로 시행한 비누가림 연구들을 기반으로 작성되었다. HFNC는 고식적(palliative treatment) 산소치료나 비침습적 기계환기를 시행한 군보다 침습적 기계환기 사용기간을 줄이고 (Mean ventilator-free day, HFNC:COT:NIV = 24 : 22 : 19 days; P=0.02). 90일 사망률도 HFNC를 시행한 환자에서 더 낮은 것으로 나타났다(COT, HR 2.01 [95% CI 1.01-3.99]; NIV, HR 2.50 [95%CI 1.31-4.78]). 특히 PaO₂/FiO₂가 200 mmHg 이하인 중증 환자에서 HFNC를 시행한 그룹에서 고식적 산소치료나 비침습적 기계환기를 시행한 그룹보다 통계학적으로 의미 있게 기관 내 삽관을 시행한 빈도가 더 낮았다.(COT : NIV = HR 2.07 : 2.57).

저산소혈증 호흡부전을 동반한 급성 코로나19 환자를 대상으로 한 대규모 연구는 없었기 때문에 NIH 가이드라인에서는 고식적 산소요법, 비침습적 기계환기, HFNC군의 예후를 비교한 RECOVERY-RS trial과 220명의 소규모 환자를 대상으로 HFNC군과 고식적 산소 치료군을 비교한 HiFlo-COVID trial을 인용하였다. RECOVERY-RS trial에서는 비침습적 기계환기 군이 HFNC군 보다 인공호흡기 적용 비율이 통계학적으로 낮다고 보고하였으나 조기 종료되어 환자의 예후에 대해 정확한 분석을 할 수 없었다고 NIH 가이드라인에서는 분석하였다(2). HiFlo-COVID trial에서는 고식적 산소치료에 비해, HFNC가 기관 내 삽관의 가능성을 줄여주고, 빠른 회복을 보였다고 보고하였다. 이를 바탕으로 NIH 가이드라인에서는 급성 저산소혈증 호흡부전을 가진 코로나19 성인 환자에서 고식적 산소치료에도 불구하고 저산소혈증이 진행되는 경우 HFNC를 시행하도록 한다.

WHO 가이드라인에서는 즉각적인 기관 내 삽관이 필요하지 않은 중증의 급성 저산소혈증 호흡부전을 동반한 코로나19 환자에서 고식적 산소치료보다는 HFNC를 적용하도록 권고하고 있다 (conditional recommendation)(27). HFNC 산소치료는 고식적 산소에 비해 사망률, 기계호흡의 빈도를 낮추고 중환자실 및 병원 입원 기간을 감소시킨다고 잘 알려져 있지만, 비침습적 기계환기에 비해서는 아직 뚜렷한 임상 결과가 보고되지 않았기 때문에 의료진의 경험 및 환자에게 적용했을 때 이익과 잠재적 부작용에 대해 충분히 파악하고 각 환자에게 적절한 산소 장치를 적용해야 한다고 언급하고 있다. 또한 반드시 환자가 악화되는 시점을 확인하여 침습적 기계환기를 적용할 수 있도록 주의 깊은 모니터링을 하도록 권고하고 있다.

그러나 최근 보고된 European Respiratory Society living guideline에서는 RECOVERY -RS 연구

에 무게를 좀 더 두고, 급성 저산소증 호흡곤란을 가진 코로나19 환자에게 지속기도양압(CPAP)을 HFNC보다 우선 적용할 것을 권고하고 있으나, 이는 비침습적 기계환기에 보다 익숙한 그룹의 연구결과일 수 있으므로 우리나라 현실에 맞는 해석이 필요할 수 있겠다(28).

6. 기타 고려사항

1) 각성하 복와위 치료(awake prone position)

일반적으로 침습적 기계환기 치료를 받고 있는 중증 급성 호흡곤란증후군 환자에게 복와위 치료는 환기 관류 균형을 개선하여 산소 포화도를 개선시키고, 폐의 전반적인 균질성을 증가시킴으로써 인공호흡기 관련 폐 손상의 발생을 방지하여 사망률을 감소시키고 발관 성공률을 유의하게 높였다. 이러한 근거를 바탕으로 코로나19 환자에게 각성하 복와위 치료에 대한 시도가 이루어지고 있다. Ding 등은 비침습적 기계환기 혹은 HFNC를 시행하고 있는 중증의 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 기관 내 삽관의 빈도를 줄였다는 보고를 하였고(29), 610명의 환자를 대상으로 한 중국의 후향적 연구에서는 조기에 HFNC와 각성하 복와위 치료를 한 군에서 통계학적으로 유의하게 기관 내 삽관의 빈도 (<1% vs. a national average of 2.3%) 및 사망률(3.83% vs. 4.34%)을 줄였다고 보고 하였다(30). 그러나 최근 199명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 기관 내 삽관이나 28일 사망률을 줄이지 못했다는 보고를 했다(31).

코로나19 환자에서 각성하 복와위 치료는 가스 교환은 의미 있게 호전시킬 수 있으나 기관 내 삽관이나 사망률에 대한 충분한 근거는 없어, 향후 연구가 더 필요하다.

2) 비말 감염

환자의 기도에서 생성되는 에어로졸에는 0.1-100 μ m 크기의 입자가 포함되어 있고, 더 작은 droplet이 포함되어 있을수록 공기 분산이 오래 지속된다. 비말(입자>5 μ m)은 상기도에서 생성되며 기존 산소 치료 중에 분산 위험이 더 높다고 알려져 있다. 따라서 저유량의 기존 산소 요법은 코로나19 전파의 위험 요소로 간주된다. 충분한 근거가 없음에도 불구하고, Public Health England and the National Institutes of Health 기관은 HFNC의 사용이 바이러스의 aerosolization과 environmental contamination의 기전 중의 하나로 간주해 왔다. 그러나 중환자실 환자를 대상으로 한 최근 RCT에서는 HFNC를 60/min로 환자에게 적용한다고 하더라도 통계학적으로 유의하게 airborne bacterial contamination을 증가시키지 않는다고 보고하였다(32). Li 등은 지금까지 연구들을 통하여 고유량비강캐놀라의 유량이 높을수록 다른 non-rebreather mask나 air-entrainment mask에 비해 연기 분산 거리가 낮음을 확인하였다(HFNC:17.2 \pm 3.3cm, non-rebreather:24.6 \pm 2.2cm, air-entrainment mask: 39.7 \pm 1.6cm)(33).

3) Failure marker

급성 저산소혈증 호흡부전을 가진 코로나19 환자에게 HFNC 산소치료에 대한 또 다른 주요 관심사는 HFNC의 효능을 테스트하고 기관 내 삽관이 지연되는 것을 방지하기 위해 모니터링해야 하는 방법과 대상이다. 코로나19 환자는 바이러스의 신경 침범으로 인한 cortical structure의 기능 저하로 인해 호흡부전 상태로 접어들어도 호흡수가 빨라지지 않고 호흡곤란에 대한 인지가 늦어진다고 알려져 있다. 일반적으로 (SpO₂/FiO₂)/호흡 빈도로 정의된 ROX 지수의 경우 저산소혈증 급성 호흡부전이 있는 비 코로나19 환자에서 12시간 경과 후 4.88 미만일 경우 HFNC의 실패를 예측하는데 유용하다고 알려져 있으며, Hu 등은 6시간, 12시간, 24 시간의 ROX 지수가 환자의 예후와 연관이 있음을 보고 했다(34). Roca 등은 비 코로나19 환자에서 HFNC 치료 후 2시간, 6시간, 12시간의 ROX 지수가 각 2.85 미만, 3.47 미만, 및 3.85 미만인 경우 실패할 확률이 높음을 보고하였다(35). Panadero 등은 196명의 코로나19 환자에서 ROX 지수가 4.94 미만일 경우 기관 내 삽관의 비율이 증가함을 보고하였다(36). 그러나 연구마다 ROX 지수의 정확한 cut-off value는 다르다. 최근에는 ROX 지수 이외에 심박동 수를 결합하여 만든 modified ROX 지수나 나이, 백혈구 수, IL-6, D-dimer 등의 여러가지 요소가 HFNC 적용 시 실패와 관련됨을 보고한 연구들이 있다(37-39).

참고문헌

1. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(21):2161-71.
2. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: the RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(6):546-58.
3. Drake MG. High-flow nasal cannula oxygen in adults: an evidence-based assessment. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(2):145-55.
4. Huang H-W, Sun X-M, Shi Z-H, Chen G-Q, Chen L, Friedrich JO, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy versus conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation on reintubation rate in adult patients after extubation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of intensive care medicine*. 2018;33(11):609-23.
5. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M, Huh JW, Baek S, Han M, et al. Failure of high-flow nasal cannula therapy

- may delay intubation and increase mortality. *Intensive care medicine*. 2015;41(4):623-32.
6. Ni Y-N, Luo J, Yu H, Liu D, Ni Z, Cheng J, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of endotracheal intubation in adult patients with acute respiratory failure compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation?: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2017;151(4):764-75.
 7. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy devices. *Respiratory Care*. 2019;64(6):735-42.
 8. Park S. High-flow nasal cannula for respiratory failure in adult patients. *Acute and Critical Care*. 2021;36(4):275-85.
 9. Yoo JW, Huh JW, Koh Y. Pulmonology; Clinical efficacy of high-flow nasal cannula compared to noninvasive ventilation in patients with post-extubation respiratory failure. *The Korean journal of internal medicine*. 2016;31(1):82-8.
 10. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2185-96.
 11. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal*. 2017;50(2).
 12. Ramachandran Nair P, Haritha D, Behera S, Athiphro Kayina C, Maitra S, Kumar Anand R, et al. Comparison of High-Flow Nasal Cannula and Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to Severe COVID-19 Pneumonia. *Respiratory care*. 2021;66(12):1824-30.
 13. Aguirre-Bermeo H, Buehler PK, Alfaro-Farias M, Yuen B, David S, Tschollitsch T, et al. Implications of early respiratory support strategies on disease progression in critical COVID-19: a matched subanalysis of the prospective RISC-19-ICU cohort. *Critical Care*. 2021;25(1) (no pagination)(175).
 14. Beduneau G, Prevost M, Mercat A, Asfar P, Beloncle F, Demiselle J, et al. Benefits and risks of noninvasive oxygenation strategy in COVID-19: a multicenter, prospective cohort study (COVID-ICU) in 137 hospitals. *Critical Care*. 2021;25(1) (no pagination)(421).
 15. Bonnet N, Martin O, Boubaya M, Levy V, Ebstein N, Karoubi P, et al. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Annals of intensive care*. 2021;11(1) (no pagination)(37).
 16. Hansen CK, Stempek S, Liesching T, Lei Y, Dargin J. Characteristics and outcomes of patients receiving high flow nasal cannula therapy prior to mechanical ventilation in COVID-19 respiratory failure: A prospective observational study. *International journal of critical illness and injury science*. 2021;11(2):56-60.
 17. Kabak M, Cil B. Feasibility of non-rebreather masks and Nasal Cannula as a substitute for High Flow Nasal Oxygen in patients with severe COVID-19 infection. *Acta Medica Mediterranea*. 2021;37(2):949-54.
 18. Sayan I, Altinay M, Cinar AS, Turk HS, Peker N, Sahin K, et al. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19

- pneumonia. *Heart and Lung*. 2021;50(3):425-9.
19. Wendel-Garcia PD, Masclans JR, Sirvent JM, Penuelas O, Ferrer R, Roca O, et al. Non-invasive oxygenation support in acutely hypoxemic COVID-19 patients admitted to the ICU: a multicenter observational retrospective study. *Critical Care*. 2022;26(1) (no pagination)(37).
 20. Alharthy A, Faqih F, Noor A, Soliman I, Brindley PG, Karakitsos D, et al. Helmet continuous positive airway pressure in the treatment of COVID-19 patients with acute respiratory failure could be an effective strategy: A feasibility study. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2020;10(3):201-3.
 21. Alkouh R, El Rhalet A, Manal M, Ghizlane EA, Samia B, Salma T, et al. High-flow nasal oxygen therapy decrease the risk of mortality and the use of invasive mechanical ventilation in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia? A retrospective and comparative study of 265 cases. *Annals of Medicine and Surgery*. 2022;74 (no pagination)(103230).
 22. Costa WNDS, Miguel JP, Prado FDS, Lula LHSDM, Amarante GAJ, Righetti RF, et al. Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 2022;298 (no pagination)(103842).
 23. Franco C, Facciolongo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2020;56(5) (no pagination)(2002130).
 24. Santos LR, Lopes RG, Rocha AS, Martins MD, Guimarães TC, Meireles M, et al. Outcomes of COVID-19 patients treated with noninvasive respiratory support outside-ICU setting: a Portuguese reality. *Pulmonology*. 2022;28(1):59.
 25. Shoukri AM. High flow nasal cannula oxygen and non-invasive mechanical ventilation in management of COVID-19 patients with acute respiratory failure: a retrospective observational study. *The Egyptian Journal of Bronchology*. 2021;15(1):1-7.
 26. Health Nlo. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020.
 27. Organization WH. Clinical management of COVID-19: living guideline, 15 September 2022. World Health Organization; 2022.
 28. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respiratory Soc*; 2022.
 29. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Critical care*. 2020;24(1):1-8.
 30. Crimi C, Pierucci P, Renda T, Pisani L, Carlucci A. High-flow nasal cannula and COVID-19: a clinical review. *Respiratory Care*. 2022;67(2):227-40.
 31. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Critical Care*. 2020;24(1):1-11.

32. Leung C, Joynt G, Gomersall C, Wong W, Lee A, Ling L, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *Journal of Hospital Infection*. 2019;101(1):84-7.
33. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5).
34. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC pulmonary medicine*. 2020;20(1):1-7.
35. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2019;199(11):1368-76.
36. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Gutierrez CMA, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2020;15(1).
37. Goh KJ, Chai HZ, Ong TH, Sewa DW, Phua GC, Tan QL. Early prediction of high flow nasal cannula therapy outcomes using a modified ROX index incorporating heart rate. *Journal of intensive care*. 2020;8(1):1-14.
38. Khan MS, Prakash J, Banerjee S, Bhattacharya PK, Kumar R, Nirala DK. High-flow Nasal Oxygen Therapy in COVID-19 Critically Ill Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Prospective Observational Cohort Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*. 2022;26(5):596.
39. Xu D-y, Dai B, Tan W, Zhao H-w, Wang W, Kang J. Effectiveness of the use of a high-flow nasal cannula to treat COVID-19 patients and risk factors for failure: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2022;16:17534666221091931.