

조기삽관(Early Intubation)

○ 문장형 임상질문

코로나19 환자에서 조기삽관(early intubation)이 지연삽관(delayed intubation)에 비해 임상적 안전성 및 효과성이 어떠한가?

○ PICO 요소

Population: 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자

Intervention: 조기삽관

Comparators: 지연삽관

Outcomes:

- 핵심적 결과지표: 사망, 중환자실 재원기간, 기계환기 유지 기간
- 중요한 결과지표: 입원기간
- 중요하지 않은 결과지표: ICU free days, ventilator free days

Study design: 무작위배정비교임상시험, 코호트연구

○ 권고문

1. 코로나19 확진자로 중환자실에 입원한 환자에게 조기삽관 실시는 권고를 보류한다.

(근거수준: 매우 낮음, 권고등급: I 권고 보류)

[권고문 개정 관련 정보]

2021년 12월 31일 권고문에서 개정된 사항 없음

○ 조기삽관 관련 기본 정보

영국 NIH, WHO, 호주 가이드라인에서는 기계 호흡 치료와 관련하여 시기에 따른 명확한 제시는 없다. 일부 전문가 권고 및 연구에서 코로나19 중증 환자에서 조기삽관을 제시하였는데, 이는 의료인들의 교차 감염 보호 및 기관삽관 합병증을 줄이고, 자해 폐손상(self-inflicted lung injury)을 예방하는 데에 목적이 있다(1-4). 그러나 조기삽관 자체가 바이러스 에어로졸(viral aerosol)을 발생시키는 위험을 야기하며, 조기삽관의 근거 중 하나인 자해 폐손상이 생리학적 이론에 근거할

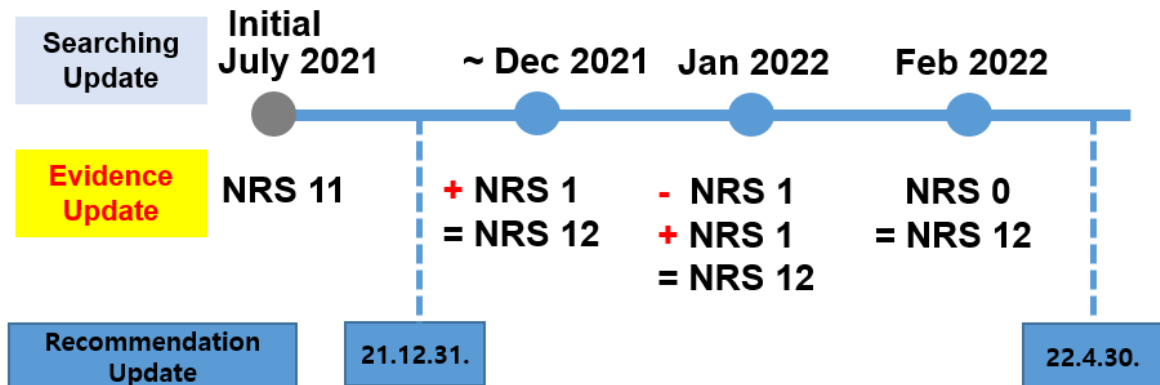
분 아직 충분한 근거가 정립되지 않은 상태로, 조기삽관이 맞지 않다는 주장도 제기되었다(5-7).

상기의 조기삽관의 이론적 배경뿐만 아니라 조기삽관의 시점에 대한 정의도 명확히 정해져 있지 않아 연구마다 다양하게 제시가 되고 있다(8-19). 이에 코로나19 중증환자에서 적절한 기관삽관 시점에 대해서는 아직 명확히 정해진 바가 없는 상황이다.

○ 근거 요약 (Evidence summary)

문헌검색전략을 통해 2021년 7월 15일 최초 검색완료(총 1,610건) 이후 2022년 2월까지 매달 시행한 검색 업데이트를 통해 66건이 추가로 검색되었다.

문헌선별과정에서 중복을 제외한 1,523건을 제목과 초록을 이용하여 선별(screening) 후 총 54편의 원문을 검토하여 사전에 정한 선택배제 기준을 적용하였다. 2021년에 선택한 1개 문헌의 경우 PICO에 부합하지 않다고 판단하여 제외하였으며, 2021년 12월에 1편(18), 2022년 1월에 1편(19)의 코호트연구가 선택되어 총 12편의 코호트 연구가 최종 선택되었다(8-19).



[그림 1] 근거 및 권고 업데이트 현황

Pandya 등(2021)의 연구는 급성호흡곤란증후군으로 기관삽관을 시행한 코로나19 환자를 대상으로 기관삽관까지의 중위수 기간인 1.27일 전에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 37명과 1.27일 이후에 실시한 지연삽관군 38명을 비교하였다(8).

Matta 등(2020)의 연구는 기관삽관이 필요한 코로나19 환자를 대상으로 입원 시 또는 FiO₂ 0.5이상이 된 지 2일 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 76명과 2일 이후에 실시한 지연삽관군 35명을 비교하였다(9).

Siempos 등(2020)의 연구는 급성 호흡부전으로 중환자실에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 조기삽관

군 14명과 기관삽관 미 실시 또는 자연삽관군 24명을 비교한 연구로서, 대조군은 비재호흡 마스크(non-rebreather mask)를 24시간 이상 사용하거나 시점에 상관없이 기계호흡을 피하기 위해 고유량 비강 케놀라 산소요법(high flow nasal cannula, HFNC)이나 비침습적 양압 환기요법(non-invasive ventilation, NIV)을 사용하였던 경우로 정의하였고, 그 외의 경우는 조기삽관군으로 정의하였다. 이 지침에서는 대조군 중 기관삽관 미 실시한 경우를 제외하고 18명을 분석하였다(10).

Mellado-Artigas 등(2021)의 연구는 중환자실에 입원한 코로나19 환자를 대상으로 중환자실 입실 첫날 기관삽관을 실시한 조기삽관군 61명과 기관삽관 미 실시 또는 2일 이후 삽관한 자연삽관군 61명을 비교한 연구로서, 이 지침에서는 대조군 중 중환자실 입실 2일 이후에 기관삽관을 실시한 23명을 분석하였다(11).

Bavishi 등(2021)의 연구는 기관삽관을 실시한 코로나19 환자를 대상으로 병원 입원 4~24시간 내에 삽관한 조기삽관군 30명과 입원 5~10일 사이에 실시한 자연삽관군 24명을 비교하였다(12).

Lee 등(2020)의 연구는 급성호흡곤란증후군으로 중환자실에 입실한 코로나19 환자를 대상으로 급성호흡곤란증후군 기준 만족 후 24시간 내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 23명과 기관삽관을 실시하지 않거나 자연삽관한 24명을 비교한 연구로서, 이 지침에서는 대조군 중 24시간 이후에 기관삽관을 실시한 16명을 분석하였다(13).

Parish 등(2021)의 연구는 코로나19로 입원한 환자를 대상으로 48시간 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 807과 기관삽관 미 실시 또는 자연삽관한 6,790명을 비교한 연구로서, 이 지침에서는 대조군 중 48시간 이후에 기관삽관을 실시한 821명을 분석하였다(14).

Hernandez-Romieu 등(2020)의 연구는 중환자실 입실 기간 중 기관삽관을 실시한 코로나19 환자를 대상으로 중환자실 입실 8시간 전에 기관삽관을 실시한 76명 및 8-24시간에 실시한 57명과 24시간 이후에 실시한 42명을 비교하였다. 이 지침에서는 24시간 전에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 133명과 24이후에 실시한 자연삽관군 42명으로 분석하였다(15).

Vera 등(2021)의 연구는 중등도 또는 중증 급성호흡곤란증후군 코로나19 환자를 대상으로 입원 48시간 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 88명과 48시간 이후에 실시한 자연삽관군 95명을 비교하였다(16).

Zirpe 등(2021)의 연구는 급성호흡곤란증후군으로 기관삽관을 시행한 코로나19 환자를 대상으로 중환자실 입실 48시간 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 75명과 48시간 이후에 실시한 자연삽관군 72명을 비교하였다(17).

Fayed 등(2021)의 연구는 중증의 호흡곤란이 있는 코로나19 환자를 대상으로 중증 호흡곤란 발병 이후

24시간 이내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 55명과 24시간 이후에 실시한 지연삽관군 55명을 비교하였다(18).

Gonzalez 등(2022)의 연구는 코로나19로 인해 중환자실 입실하여 기관삽관을 실시한 환자를 대상으로 최초 호흡보조(respiratory support) 후 48시간 내에 기관삽관을 실시한 조기삽관군 140명과 48시간 이후에 실시한 지연삽관군 65명을 비교하였다(19).

종합된 근거 합성 결과는 다음과 같다.

병원내 사망은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 발생위험이 낮았으나 통계적으로 유의하지 않았다(RR 0.92; 95% CI 0.78, 1.08). 그러나 Parish 등(2021)은 지연삽관군 대비 조기삽관군의 병원내 사망의 위험비(hazard ratio, HR)를 1.09 (95% CI 0.94, 1.26; p-value=0.26)로 보고하였고, 대조군을 성향점수 매칭을 통해 선정한 후 산출한 HR은 1.3 (95% CI 1.15, 1.48; p-value<0.0001)으로 보고하여 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 사망위험이 높았다고 보고하였다(14).

중환자실 사망은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 발생위험이 낮고 통계적으로 유의하였다(RR 0.45; 95% CI 0.34, 0.60).

28일 사망의 경우 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 발생위험이 낮고 통계적으로 유의하였다(RR 0.54; 95% CI 0.31, 0.96).

중환자실 입실기간은 조기삽관군과 지연삽관군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(MD -1.77days; 95% CI -4.61, 1.07).

기계환기 유지기간은 조기삽관군과 지연삽관군 간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(MD -0.03day; 95% CI -1.79, 1.72).

병원 입원기간은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 4.32일 짧았고 통계적으로 유의하였다(95% CI -7.20, -1.44).

■ 결과요약표 (GRADE Summary of Findings Table)

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo	Risk with Mortality				
In-hospital mortality	548 per 1,000	504 per 1,000 (411 to 597)	RR 0.92 (0.75 to 1.09)	741 (7 observational studies)	⊕○○○ Very low ^a	Parish 등(2021)은 지연삽관군 대비 조기삽관군의 병원내 사망에 대한 hazard ratio를 1.09로 보고함(성향점수매칭; 95% CI 0.94-1.26; p-value=0.26)
ICU mortality	472 per 1,000	208 per 1,000 (146 to 293)	RR 0.44 (0.31 to 0.62)	420 (3 observational studies)	⊕⊕○○ Low ^b	
28-d mortality	257 per 1,000	139 per 1,000 (80 to 246)	RR 0.54 (0.31 to 0.96)	215 (2 observational studies)	⊕○○○ Very low ^c	
ICU LOS	The mean ICU LOS(22.2.) was 0	MD 1.77 lower (4.61 lower to 1.07 higher)	-	978 (9 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	
Hospital LOS	The mean hospital LOS(22.2.) was 0	MD 4.32 lower (7.2 lower to 1.44 lower)	-	738 (6 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	
Ventilator duration	The mean ventilator duration(22.2.) was 0	MD 0.03 lower (1.79 lower to 1.72 higher)	-	1066 (9 observational studies)	⊕○○○ Very low ^b	

*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; MD: mean difference; 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. 1개 문헌을 제외한 모든 문헌의 '대상군 선정' 영역에서 비뚤림위험 '높음'으로 평가됨

b. 1개 문헌을 제외한 모든 문헌의 '대상군 선정' 영역에서 비뚤림위험 '높음'으로 평가되었고, 일부 문헌에서 '대상군비교가능성', '교란변수'영역에서 '높음'으로 평가되었음

c. 모든 문헌의 '대상군 선정' 영역에서 비뚤림위험 '높음'으로 평가되었고, 일부 문헌에서 '대상군비교가능성', '교란변수'영역에서 '높음'으로 평가되었음

○ 권고 고려사항

1. 근거수준(GRADE 적용)

포함된 대부분의 연구에서 ROBANS 2.0 질평가 영역인 '대상군선정'에서 비뿔립 위험이 '높음'으로 평가되었고, 일부 연구에서 '비교가능성'과 '교란변수' 영역에서 비뿔립 위험이 '높음'으로 평가되어 GRADE의 비뿔립위험 영역에서 1등급을 낮추었다. 핵심 결과지표의 가장 낮은 근거수준을 기준으로 본 임상질문에 대한 종합근거 수준은 '매우 낮음(very low)'으로 평가하였다.

2. 이득과 위해

기관삽관이 필요한 코로나19 환자에서 삽관 시기에 대한 무작위배정임상시험(Randomized Controlled Trials, RCT)은 없었으며 코호트연구에서 조기삽관군에서 중환자실 사망 및 28일 사망이 통계적으로 유의하게 감소하였고 병원내 사망은 낮추었으나 통계적 유의성은 없었다. 병원 입원기간은 조기삽관군이 지연삽관군에 비해 4.32일 낮아지는 결과를 보였다. 그러나 분석에 포함된 연구들의 질 평가 상 대상군 선정에서 비뿔립 위험이 높고, 일부 연구에서 '비교가능성'과 '교란변수' 영역에서 비뿔립 위험이 높으며 핵심 지표의 근거수준과 관련하여 연구의 신뢰도가 떨어지는 문제가 있다. 본 문헌의 근거 요약에 제시된 것처럼 각 연구의 대상자의 숫자가 충분하지 않고, 대조군의 경우 기관삽관의 시간으로만 나눈 문헌 및 HFNC나 NIV의 적용 유무 및 시기를 정의에 넣은 경우 등 일정하지 않은 대조군을 보인다.

따라서 대규모 인원으로 높은 수준의 연구 설계로 된 임상연구가 이루어지기 전까지는 코로나19 환자에게 조기삽관의 이득에 대한 평가는 보류한다.

3. 가치와 선호도

중증 코로나19 환자들의 경우는 연명 의료 관련하여 명확한 거부 의사를 밝히지 않는 이상 의학적 필요시 기계호흡을 시행할 수밖에 없으며, 이의 시기에 대한 판단은 환자의 선호도 보다는 의학적으로 판단이 된다.

4. 자원(비용 포함)

조기삽관이나 지연삽관에 대한 비용-효과 분석은 없으나 기계 호흡은 생명유지에 필수 치료로 환자의 명확한 연명치료 거부 의사가 있지 않는 이상 비용적 고려가 우선이 되지 않으며 자원 이용에 제약이 되지 않을 것으로 예상된다.

5. 다른 국가 임상진료지침과의 권고 비교

영국 NIH, WHO, 호주 가이드라인에서는 기계 호흡의 시작 시기에 관하여는 명확한 언급이 없다.

6. 기타 고려사항

최종 선택된 문헌에서 조기삽관에 대한 정의가 동일하지 않았다. ARDS나 저산소증 등 특성 기준을 만족한 시점을 기준으로 하였거나, 중환자실 입실 시점을 기준으로 하는 등 삽관까지 소요된 시간을 산정함에 있어서 시작 시점이 문헌마다 다양하였다. 권고문의 근거수준 판단 시 이를 고려하였으며, 실제 임상에서 해당 권고문을 적용함에 있어서 이러한 사항을 고려하는 것이 필요하다.

참고문헌

1. Cook TM, El-Boghdady K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19: Guidelines from the Difficult Airway Society, the Association of Anaesthetists the Intensive Care Society, the Faculty of Intensive Care Medicine and the Royal College of Anaesthetists. *Anaesth Blackwell Publ.* 2020;75:785-99.
2. Brown CA, Mosier JM, Carlson JN, Gibbs MA. Pragmatic recommendations for intubating critically ill patients with suspected COVID-19. *J Am Coll Emerg Phys Open.* 2020;1:80-4.
3. Brewster DJ, Chrimes N, Do TBT, Fraser K, Groombridge CJ, Higgs A, et al. Consensus statement: Safe Airway Society principles of airway management and tracheal intubation specific to the COVID-19 adult patient group. *Med J Aust.* 2020;212:472-81.
4. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA J Am Med Assoc.* 2020;2020:2329-30.
5. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE.* (2012) 7:e35797.
6. Tobin MJ. Basing respiratory management of COVID-19 on physiological principles.

Am J Respir Crit Care Med. 2020;2020:1319–20.

7. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. In: *Annals of Intensive Care*, Springer; 2020. p.78.
8. Pandya A, Kaur NA, Sacher D, O'Corragain O, Salerno D, Desai P, et al. Ventilatory Mechanics in Early vs Late Intubation in a Cohort of Coronavirus Disease 2019 Patients With ARDS: A Single Center's Experience. *Chest*. 2021 Feb;159(2):653–656.
9. Matta A, Chaudhary S, Bryan Lo K, DeJoy R 3rd, Gul F, Torres R, et al. Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. *Crit Care Explor*. 2020 Oct 23;2(10):e0262.
10. Siempos II, Xourgia E, Ntaidou TK, Zervakis D, Magira EE, Kotanidou A, et al. Effect of Early vs. Delayed or No Intubation on Clinical Outcomes of Patients With COVID-19: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Dec 23;7:614152.
11. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernandez-Sanz M, Arruti E, Torres A, et al. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Crit Care*. 2021 Feb 11;25(1):58.
12. Bavishi AA, Mylvaganam RJ, Agarwal R, Avery RJ, Cuttica MJ. Timing of Intubation in Coronavirus Disease 2019: A Study of Ventilator Mechanics, Imaging, Findings, and Outcomes. *Crit Care Explor*. 2021 May 12;3(5):e0415.
13. Lee YH, Choi KJ, Choi SH, Lee SY, Kim KC, Kim EJ, et al. Clinical Significance of Timing of Intubation in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multi-Center Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020 Sep 2;9(9):2847.
14. Parish AJ, West JR, Caputo ND, Janus TM, Yuan D, Zhang J, et al. Early Intubation and Increased Coronavirus Disease 2019 Mortality: A Propensity Score-Matched Retrospective Cohort Study. *Crit Care Explor*. 2021 Jun 15;3(6):e0452.
15. Hernandez-Romieu AC, Adelman MW, Hockstein MA, Robichaux CJ, Edwards JA, Fazio JC, et al. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48(11):e1045–e1053.

16. Vera M, Kattan E, Born P, Rivas E, Amthauer M, Nesvadba A, et al. Intubation timing as determinant of outcome in patients with acute respiratory distress syndrome by SARS-CoV-2 infection. *J Crit Care.* 2021 Oct;65:164-169.
17. Zirpe KG, Tiwari AM, Gurav SK, Deshmukh AM, Suryawanshi PB, Wankhede PP, et al. Timing of Invasive Mechanical Ventilation and Mortality among Patients with Severe COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Indian J Crit Care Med.* 2021 May;25(5):493-498.
18. Fayed M, Patel N, Yeldo N, Nowak K, Penning DH, Vasconcelos Torres F, et al. Effect of Intubation Timing on the Outcome of Patients With Severe Respiratory Distress Secondary to COVID-19 Pneumonia. *Cureus.* 2021 Nov 16;13(11):e19620.
19. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, Torres G, de Batlle J, Gómez S, et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2022 Jan 10;26(1):18.