

1

酸素療法

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、酸素吸入は有効か？

関連する臨床疑問

- 1 低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？
- 2 低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

- 1 低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する。**1B**（「行う」、強い推奨）
- 2 低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろう。**2C**（「行う」、弱い推奨）

臨床疑問 1

低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させる根拠がある。

低酸素血症があり、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する。**1B**（「行う」、強い推奨）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが2件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が3件ある。

Ben-Aharon ら¹⁾による系統的レビューでは、酸素吸入は低酸素血症がある患者に対して症状を緩和させる可能性がある、しかしながら、酸素の投与は高価で行動範囲を制限することから、患者の quality of life (QOL) を低下させる可能性があるとして述べている。

一方で、Cranston ら²⁾による系統的レビューでは、酸素吸入が空気吸入より呼吸困難を緩和させるという根拠を示せないとして述べている。

Bruera ら³⁾による、大気呼吸下で酸素飽和度が90%未満の低酸素血症がある14例のがん患者を対象とした無作為化比較試験では、酸素吸入は空気吸入と比べて、呼吸困難VAS* (0~100) を20.5 (95%信頼区間:13.5~27.6)と、有意に改善していた (p<0.001)。酸素飽和度は8.6% (95%信頼区間:7.0~10.3) 改善し (p<0.001),

* : VAS (visual analogue scale)

100 mm の線の左端を「息苦しさなし」、右端を「最もひどい息苦しさ」とした場合、患者の呼吸困難の程度を表すところに印を付けてもらうもの。P25参照。

呼吸回数は4.0/分（95%信頼区間：2.7～5.3）減少（ $p < 0.001$ ），呼吸努力指数（1～6）も1.2（95%信頼区間：0.8～1.6）改善と、いずれも統計学的有意差を認めた。14例中12例が空気より酸素を有効と評価した（ $p < 0.001$ ）。低酸素血症があるがん患者に限定した試験はこの1件のみであり、酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示されている。

Phillipら⁴⁾による、安静時にVAS（0～100）30以上の呼吸困難がある、51例の進行がん患者を対象とした、酸素吸入と空気吸入をクロスオーバーした無作為化比較試験では、吸入前後のVAS変化の平均値は空気吸入時に-8.7 mm、酸素吸入時に-10.5 mmで、両者のVASの変化に統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.622$ ）。また、VASと酸素飽和度には相関はなかった。患者がどちらの吸入をより有効と感じたかの問いに対しては、酸素41%、空気29%、差がない29%との結果で、統計学的有意差はなかった（ $p = 0.357$ ）。

この試験では、低酸素血症がある17例のサブグループにおける結果が報告されており、吸入前後のVAS変化の平均値は空気吸入時に-15.4 mm、酸素吸入時に-13.3 mmで、両者のVASの変化に統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.812$ ）。

Boothら（1996）⁵⁾による、安静時呼吸困難を訴え、酸素飽和度80～99%と、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した38例の進行がん患者を対象とした無作為化比較試験では、吸入前の平均呼吸困難VAS（0～100）が59 mmであったのに対し、空気吸入後48 mm（ $p < 0.001$ ）、酸素吸入後45 mm（ $p < 0.001$ ）で、両者とも有意にスコアが改善した。しかし、空気と酸素の吸入による呼吸困難の軽減に統計学的有意差は認められなかった。modified Borg Scaleでも吸入前3.4、空気吸入後3.1（ $p < 0.01$ ）、酸素吸入後2.9（ $p < 0.001$ ）で両者の効果に統計学的有意差はなく、VASの変化と同様の傾向であった。酸素飽和度が90%以下の低酸素血症がある6例のサブグループにおいて、酸素吸入前後のVASは、各々 52 ± 28 、 40 ± 22 mmであった（p値の記載なし）。

この試験では、低酸素血症がある患者での空気吸入前後のVAS値の記載はないが、吸入前の酸素飽和度と酸素吸入後のVASの変化には相関は認められなかったと報告されている（ $r = 0.13$ ）。したがって患者全体の結果と同様に、低酸素血症がある患者についても酸素吸入が空気吸入と比較して、呼吸困難をより緩和させることはなかったと考えられる。

これらのいずれの報告においても酸素吸入による有害事象の報告はなかった。

＊ ＊

以上より、低酸素血症があるがん患者に限定した1件の試験において酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示された。また、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した2件の試験においては、低酸素患者サブグループで酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示されなかった。いずれの試験においても、吸入なしの介入前との前後比較では、酸素吸入後にVASの改善が認められた。これらの臨床試験では、がんと関連した呼吸困難があり、意識障害や認知機能障害のない、急性の呼吸不全がない患者が適格条件であった。

したがって専門家の合意として、患者群が限定され交絡因子の少ない試験の結果をより重視し、エビデンスレベルをBとした。また、吸入なしの介入前との前後比較で、酸素吸入により呼吸困難が改善したとの報告が多いこと、酸素吸入に関する

有害事象が限定的であることから、本ガイドラインでは低酸素血症があり呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する（「行う」、強い推奨）。ただし、急性の呼吸不全を伴う患者、意識障害や認知機能障害がある患者、生命予後が短く死期が迫っていると考えられる患者の呼吸困難に対して酸素が有効であるかは、現時点では結論できない。

臨床疑問 2

低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させるか？

推奨

低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入は、プラセボ（空気吸入）と比較して呼吸困難を緩和させる可能性がある。

低酸素血症がなく、呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろう。2C（「行う」、弱い推奨）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、系統的レビューが1件ある。また、それらに含まれる無作為化比較試験が3件ある。

Cranston ら²⁾による系統的レビューでは、酸素吸入が空気吸入より呼吸困難を緩和させるという根拠を示せない述べている。

Bruera ら⁶⁾による、安静時もしくは軽度の体動時の呼吸困難を有し、安静時酸素飽和度90%未満の患者が除外された33例の進行がん患者を対象とした酸素吸入と空気吸入の無作為化比較試験では、3分間歩行後の呼吸困難NRS*（0～10）は酸素吸入時に 3.7 ± 2.1 、空気吸入時に 3.8 ± 2.2 で、両群間に統計学的有意差はなく（ $p = 0.78$ ）、6分間歩行後の呼吸困難NRSについても酸素吸入時に 4.5 ± 2.2 、空気吸入時に 4.9 ± 2.7 で、統計学的有意差は認められなかった（ $p = 0.52$ ）。酸素吸入が空気吸入より有用と答えた患者は19例で、空気吸入がより有用と答えた11例より有意に多かった。

この試験では、酸素飽和度が97%を超える18例のサブグループにおける結果がp値のみ記載されており、3分間歩行後、6分間歩行後のいずれにおいても酸素吸入と空気吸入時の呼吸困難に統計学的有意差は認められなかった。

臨床疑問1でも取り上げた、Booth ら⁵⁾による、安静時呼吸困難を訴え、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した38例の進行がん患者を対象とした無作為化比較試験では、吸入前の平均呼吸困難VAS（0～100 mm）は59 mmで、空気吸入後48 mm（ $p < 0.001$ ）、酸素吸入後45 mm（ $p < 0.001$ ）で両者とも有意にスコアが改善した。しかし、空気吸入と酸素吸入による呼吸困難の軽減に統計学的有意差は認められなかった。吸入前の酸素飽和度と酸素吸入後のVASの変化には相関は認められなかった（ $r = 0.13$ ）。酸素飽和度が95%以上で、低酸素血症がない18例のサブグループにおいて、酸素吸入前後のVASは、各々 61 ± 18 、 43 ± 23 mmで

* : NRS (numerical rating scale)

呼吸困難を0から10の11段階に分け、呼吸困難が全くないのを0、考えられるなかで最悪の呼吸困難を10として、呼吸困難の点数を問うもの。P24参照。

あった (p 値の記載なし)。

この試験では、低酸素血症がない患者での空気吸入前後の VAS 値の記載はないが、吸入前の酸素飽和度と酸素吸入後の VAS の変化には相関は認められなかった ($r=0.13$)。したがって患者全体の結果と同様に、低酸素血症がない患者についても酸素吸入が空気吸入と比較して呼吸困難をより緩和させることはなかったと考えられる。

同様に臨床疑問 1 でも取り上げた、Phillip ら⁴⁾ による、安静時に VAS (0~100) 30 以上の呼吸困難がある 51 例の進行がん患者を対象とした、酸素吸入と空気吸入の無作為化比較試験 (クロスオーバー試験) では、吸入前後の VAS 変化の平均値は空気吸入時に -8.7 mm, 酸素吸入時に -10.5 mm で、両者の VAS の変化に統計学的有意差は認められなかった ($p=0.622$)。

この試験では、低酸素血症がないサブグループの結果は記載されていないが、VAS 変化と酸素飽和度には相関は認められなかったと述べられている。したがって、低酸素血症がない患者についても、酸素吸入が空気吸入と比較して呼吸困難をより緩和させることはなかったと考えられる。一方、吸入なしの介入前との前後比較では、酸素吸入後に VAS は改善していた。

これらのいずれの報告においても酸素吸入による有害事象の報告はなかった。

以上より、安静時酸素飽和度 90% 未満の患者が除外された 1 件の試験においても、低酸素血症がある患者、低酸素血症がない患者の混在した 2 件の試験のサブグループにおいても、低酸素血症がない患者の呼吸困難緩和について、酸素吸入の空気吸入に対する優位性が示されなかった。

しかし、吸入なしの介入前との前後比較の結果が記載されている 2 件の試験においては、いずれも酸素吸入後に呼吸困難が改善していた。これらの試験では、がんに関連した呼吸困難があり、意識障害や認知機能障害のない、急性の呼吸不全がない患者が適格条件であった。

したがって、本ガイドラインでは専門家の合意から、低酸素血症がなく呼吸困難を訴えているがん患者に対して、酸素吸入を行うとよいだろうとし (「行う」, 弱い推奨), そのエビデンスレベルを C とした。ただし、酸素吸入後の望ましい効果 (= 呼吸困難の緩和作用) とわずらわしさ、行動制限、気道の乾燥などの望ましくない効果を個々の患者ごとに確認し、漫然と投与を継続しないこととする。また、臨床疑問 1 と同様に、急性の呼吸不全を伴う患者、意識障害や認知機能障害がある患者、生命予後が短く死期が迫っていると考えられる患者の呼吸困難に対して酸素が有効であるかは、現時点では結論できない。

既存のガイドラインの要約

NCCN の緩和ケアに関するガイドライン (2009, Web) では、週単位から年単位の比較的長い生命予後が見込まれるがん患者で低酸素血症がある場合は、酸素吸入を行うことを推奨している。

ACCP の臨床ガイドライン (2007, Chest Online) では、治療可能な原因の特定できない肺がん患者の呼吸困難に対して、酸素吸入をオピオイド、気管支拡張薬、コルチコステロイドの投与と並んで推奨している。

(国兼浩嗣)

【文献】

臨床疑問 1, 2

- 1) Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2396-404
- 2) Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD004769
- 3) Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993 ; 342(8862) : 13-4
- 4) Phillip J, Gold M, Milner A, et al. A randomized, double-blind, crossover trial of the effect of oxygen on dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain and Symptom Management* 2006 ; 32 : 541-50
- 5) Booth S, Kelly MJ, Cox NP, et al. Does oxygen help dyspnea in patients with cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1515-8
- 6) Bruera E, Sweeney C, Willey J, et al. A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 2003 ; 17 : 659-63

【参考文献】

臨床疑問 1, 2

- 1) Bruera E, Schoeller T, MacEachern T. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with terminal cancer: the use of the N of 1 randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1992 ; 7 : 365-8
- 2) Booth S, Anderson H, Swannick M, et al. The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med* 2004 ; 98 : 66-77
- 3) Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, et al. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 294-9