

1

呼吸困難に対する酸素療法

● 呼吸困難を訴えているがん患者に、酸素療法は有効か？

関連する臨床疑問

- ▶ 1 低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 2 低酸素血症がなく、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 3 低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、非侵襲的陽圧換気（NPPV）は呼吸困難を緩和するか？
- ▶ 4 低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）は呼吸困難を緩和するか？

推奨

- ▶ 1 低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する。
1B（強い推奨，中程度のエビデンス）
- ▶ 2 低酸素血症がなく、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入を行わないことを提案する。
2C（弱い推奨，弱いエビデンス）
- ▶ 3 低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、非侵襲的陽圧換気（NPPV）を行うことを条件付きで提案する。
2B（弱い推奨，中程度のエビデンス）
- ▶ 4 低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）を行うことを提案する。
2C（弱い推奨，弱いエビデンス）

▶ 臨床疑問 1

低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入は呼吸困難を緩和するか？

推奨

低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する。

1B (強い推奨, 中程度のエビデンス)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為化比較試験が2件ある。

Phillipら¹⁾は、VAS* (0~100 mm) 30 mm以上の呼吸困難のあるがん患者51名を、酸素吸入群(O₂ 4 L/分)と空気吸入群に無作為に割り付け、それぞれクロスオーバーさせ、呼吸困難強度を評価した。この研究では、低酸素血症がある患者17名のサブグループ解析が行われ、酸素吸入群は空気吸入群と比較して、吸入開始15分後の酸素飽和度は統計学的に有意に上昇したが、呼吸困難VASの変化量は両群間で統計学的有意差を認めなかった(酸素吸入群: 13.3 mm 低下 vs 空気吸入群: 15.4 mm 低下)。

Brueraら²⁾は、呼吸困難と低酸素血症(SpO₂<90%)のある進行がん患者14名を、酸素吸入群(O₂ 5 L/分)と空気吸入群に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、呼吸困難強度を評価した。すべての患者は割り付け前にすでに鼻カニューラ4 L/分以上の酸素吸入をしており、介入前に30分以上室内気で安静を保ち、ベースラインの評価を行った後、介入を行った。評価項目である吸入前後の呼吸困難VAS(0~100 mm)は、酸素吸入群は空気吸入群と比較して統計学的に有意に呼吸困難強度が軽減した(酸素吸入群: 11.0 mm 低下 vs 空気吸入群: 9.4 mm 増加)。また、吸入前後の酸素飽和度は、酸素吸入群で統計学的に有意に上昇した(酸素吸入群: 9.1%上昇 vs 空気吸入群: 0.5%上昇)。

いずれの研究も、有害事象については記載がなかった。

以上より、これまでの研究では結果は一致しないが、低酸素血症があるがん患者のみを対象とした研究では、酸素吸入は空気吸入と比較して統計学的に有意に呼吸困難を改善していた。また、統計学的有意差を認めなかった研究はサブグループ解析であり、研究デザインに問題がある。

したがって、本ガイドラインでは、低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入を行うことを推奨する。

* : 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。P26 参照。

▶ 臨床疑問 2

低酸素血症がなく、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入は呼吸困難を緩和するか？

推奨

低酸素血症がなく、呼吸困難を有するがん患者に対して、酸素吸入を行わないことを提案する。

2C (弱い推奨, 弱いエビデンス)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為比較試験が2件ある。

Ahmedzaiら³⁾は、労作時呼吸困難(修正Borgスケール^{*1}3以上)のある外来肺がん患者12名を、Heliox28(72%ヘリウムと28%酸素)吸入群、酸素吸入群(28%酸素)、空気吸入群に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、3種類のガスのいずれかをマスクで吸入しながら6分間歩行試験^{*2}を行い評価した。この試験では、安静時呼吸困難、低酸素血症がある患者は除外されていた。評価項目である6分間の歩行距離は、酸素吸入群で空気吸入群と比較して統計学的に有意に長かったが、6分間歩行試験後の呼吸困難はVAS(0~100mm)、修正Borgスケールともに両群間で統計学的有意差を認めなかった。

Brueraら⁴⁾は、安静時または軽い労作時の呼吸困難があり、低酸素血症のない($SpO_2 \geq 90\%$)進行がん患者33名を、酸素吸入群(O_2 鼻カニューラ5L/分)と空気吸入群に無作為に割り付け、それぞれをクロスオーバーさせ、6分間歩行試験後の呼吸困難を評価した。評価項目である6分間歩行試験後の呼吸困難NRS^{*3}(0~10)は両群間で統計学的有意差を認めなかった。また、6分間歩行距離も両群間で統計学的有意差を認めなかった。

以上より、これまでの研究では、酸素吸入が空気吸入と比較して、低酸素血症のないがん患者の呼吸困難を改善する根拠は認められない。また、がん患者を含む低酸素血症のない難治性呼吸困難患者を対象とした、より大規模で質の高い無作為化比較試験でも、酸素吸入と空気吸入の間に呼吸困難強度の統計学的有意差を認めず⁹⁾、この研究のがん患者だけを取り出したサブグループ解析でも両群間に統計学的有意差は認められなかった¹⁰⁾。ただし、この研究では、気体の種類(酸素・空気)によらず吸入前後で呼吸困難強度は改善していたことから、個々の患者において気体の吸入が呼吸困難を改善する可能性は残される。

したがって、本ガイドラインでは、低酸素血症がないがん患者の呼吸困難に対して、酸素吸入を行わないことを提案する。もし、酸素吸入を試みる場合は、気道の乾燥・刺激や拘束感などの有害事象を評価し、さらに、チューブ類の増加や拘束感などがせん妄の発現因子になりうることに十分に注意し、酸素吸入に伴う不利益よりも利益が明らかに上回る場合以外は、酸素吸入を中止することが望ましい。

***1: 修正 Borg スケール**
身体活動能力の評価を目的として開発されたカテゴリー尺度で、0~10の12段階(0.5を含む)の呼吸困難の強さを選擇する自己評価法。P26参照。

***2: 6分間歩行試験**
平坦な屋内の歩行路を6分間でどのくらいたくさん歩行できるかを評価する運動負荷試験。

***3: 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の。P25参照。

▶ 臨床疑問 3

低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) は呼吸困難を緩和するか？

推奨

低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) を行うことを条件付きで提案する。

2B (弱い推奨, 中程度のエビデンス)

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、無作為比較試験が1件、観察研究が2件ある。

Nava ら⁵⁾は、急性呼吸不全 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 <250) で入院となり、呼吸困難のある終末期 (予後6カ月以内) 固形がん患者で、事前に5~10分間の非侵襲的陽圧換気 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) *使用に耐えられた200名を、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 群と酸素吸入群に無作為に割り付けし、それぞれを高 CO_2 血症 (PaCO_2 45 Torr 以上) の有無で層別化し、呼吸困難強度を評価した。評価項目である呼吸困難強度 (修正 Borg スケール) は両群ともに改善したが、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 群で有意に早く改善が認められた。この研究のサブグループ解析では、高 CO_2 血症を伴うサブグループでは、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 群は酸素吸入群と比較して統計学的に有意に呼吸困難が改善したが、高 CO_2 血症を伴わないサブグループでは両群間に統計学的有意差を認めなかった。院内死亡は2群間で統計学的有意差を認めなかった。ただし、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 群99名のうち、11名は閉所恐怖、窒息感、不安などのため早期中止となったが、酸素群では脱落はなかった。

Hui ら⁶⁾は、酸素を吸入しても NRS 3/10 以上の安静時呼吸困難のある進行がん患者30名を、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 群と高流量鼻カニユラ酸素療法 (HFNC) 群に無作為に割り付けし、介入を2時間施行することの実現可能性を検証する試験 (feasibility study) を行った (両群間の比較は行われず)。この試験の非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 群の結果を前後比較の観察研究として評価すると、介入の前後で呼吸困難 NRS (0~10) は統計学的に有意に低下したが、修正 Borg スケールでは有意な低下は認めなかった。非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 群13名中3名で2時間の介入を完遂できなかった。問題となる有害事象は認めなかった。

Cuomo ら⁷⁾は、急性呼吸不全 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ または $\text{pH} < 7.35$, $\text{PaCO}_2 > 50$ Torr) を合併し、集中治療室および緩和ケア病棟に入院となった固形がん患者23名を対象として、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) の効果を前向きに検討した。非侵襲的陽圧換気 (NPPV) は開始後24時間は持続的に行い、72時間以内に離脱した。評価項目である非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 開始1時間後の修正 Borg スケールは、5.5から2.3と開始前と比較して統計学的に有意な改善を示した。 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PaCO_2 , pH といった指標も、入院時と比較して、1時間後、24時間後、48時間後、

* : 非侵襲的陽圧換気 (NPPV)

気管内挿管や気管切開をせずに、鼻マスク、口鼻マスクなどの非侵襲的なインターフェイスをヘッドギアやホルダーで顔面に固定し、換気を補助する人工呼吸。P36 参照。

退院時のいずれの時点においても、統計学的に有意に改善していた。非侵襲的陽圧換気（NPPV）が導入・維持できた13名は回復し退院することができたが、10名は非侵襲的陽圧換気（NPPV）に耐えられない、動脈血ガスの悪化、突然死、嘔吐、強い痛みに対する深い鎮静、の理由で脱落となった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、2件の観察研究において非侵襲的陽圧換気（NPPV）の使用により低酸素血症があるがん患者の呼吸困難が緩和される可能性が示唆され、1件の比較試験では酸素吸入と比較して、統計学的に有意な緩和を認めた。ただし、いずれの研究でも一定の割合以上で非侵襲的陽圧換気（NPPV）からの脱落例が認められた。また、対象となった症例は多くが急性呼吸不全患者であり、比較試験のサブグループ解析で高CO₂血症を伴う患者では非侵襲的陽圧換気（NPPV）使用で呼吸困難の有意な改善が認められたが、伴わない患者では酸素吸入との統計学的有意差が示されなかったため、非侵襲的陽圧換気（NPPV）が有効である患者は限定される可能性がある。

したがって、本ガイドラインでは、低酸素血症があるがん患者の呼吸困難の緩和のため非侵襲的陽圧換気（NPPV）を行うことを提案する。ただし、適応は、①急性呼吸不全があり、②高CO₂血症を伴う患者に限り、③適切なモニタリングを行うことができ、④機器管理に習熟している、という体制下でのみ実施するべき、と考える。

▶ 臨床疑問 4

低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）は呼吸困難を緩和するか？

推奨

低酸素血症があり、呼吸困難を有するがん患者に対して、高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）を行うことを提案する。

2C（弱い推奨、弱いエビデンス）

解説

本臨床疑問に関する臨床研究としては、観察研究が2件ある。

Huiら⁶⁾は、酸素を吸入してもNRS 3/10以上の安静時呼吸困難のある進行がん患者30名を、高流量鼻カニューラ酸素療法（high flow nasal cannula oxygen；HFNC）*群と非侵襲的陽圧換気（NPPV）群に無作為に割り付けし、介入を2時間施行することの実現可能性を検証する試験（feasibility study）を行った（両群間の比較は行われず）。この試験の高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）群の結果を前後比較の観察研究として評価すると、介入の前後で呼吸困難NRS（0～10）、修正Borgスケールともに統計学的に有意に低下した。高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）群14名中1名で2時間の介入を完遂できなかった。問題となる有害事象は認めなかった。

Epsteinら⁸⁾は、高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）を行ったがん患者353名の

*：高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）
加温・加湿した一定濃度の酸素を高流量で経鼻的に投与する新しい酸素療法。P37参照。

うち 183 名を無作為に抽出し、後ろ向きに診療録調査を行った。高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) を行った期間は中央値 3 日 (1~27 日) で、治療効果 (患者の快適さ、酸素飽和度、他のデバイスへの変更などから総合的に判断) は、改善が 41%であったが、呼吸困難単独の評価は行われなかった。忍容性は良好で、中止となったのは鼻の不快による 2 名のみであった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、現時点では、通常の酸素投与との比較研究はないが、高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) が、低酸素血症があるがん患者の呼吸困難を改善させる可能性が示唆されている。また、短期的な忍容性は良好で、重篤な有害事象も報告されていない。

したがって、本ガイドラインでは、低酸素血症があるがん患者の呼吸困難に対して高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) を行うことを提案する。ただし、高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) の問題点としては、費用が高い、使用可能な施設に限られる (特に、在宅での利用は現実的ではない)、作動音が大きい、などが挙げられ、本邦の臨床現場における使用経験も十分とはいえないことに留意して使用を検討する必要がある。

(合屋 将, 松田能宣)

【文 献】

臨床疑問 1

- 1) Philip 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 Symptom Manage* 2006; 32: 541-50
- 2) Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 13-4

臨床疑問 2

- 3) Ahmedzai SH, Laude E, Robertson A, et al. A double-blind, randomised, controlled Phase II trial of Heliox28 gas mixture in lung cancer patients with dyspnoea on exertion. *Br J Cancer* 2004; 90: 366-71
- 4) 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

臨床疑問 3, 4

- 5) Nava S, Ferrer M, Esquinas A, 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
- 6) Hui D, Morgado M, Chisholm G, et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 463-73
- 7) Cuomo A, Delmastro M, Ceriana P, et al. Noninvasive mechanical ventilation as a palliative treatment of acute respiratory failure in patients with end-stage solid cancer. *Palliat Med* 2004; 18: 602-10
- 8) Epstein AS, Hartridge-Lambert SK, Ramaker JS, et al. Humidified high-flow nasal oxygen utilization in patients with cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Palliat Med* 2011; 14: 835-9

【参考文献】

臨床疑問 2

- 9) Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in

- relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 784-93
- 10) Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Leibovici L, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2012; 51: 996-1008