

1

進行性疾患患者の呼吸困難に対する
非薬物療法

臨床疑問

1-1

安静時低酸素血症があり呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、酸素吸入を行うことは呼吸困難の緩和に有用か？

推奨

安静時低酸素血症があり呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、酸素吸入を行うことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：C（低い）

2C（弱い推奨，エビデンスの確実性は低い）

解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和，運動耐容能の向上，QOLの向上，意識障害・傾眠，不快感を設定した。

本臨床疑問に関する臨床研究として，無作為化比較試験5件が同定された。

■ アウトカム1：呼吸困難の緩和

呼吸困難の緩和を検証した研究は5件が同定された。

安静時呼吸困難に対する酸素の効果を検証した研究が3件あった。

Mooreら（2009）¹⁾は，慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者51名を対象として閉鎖回路で酸素または空気の吸入を行い，修正Borgスケールにより安静時呼吸困難を評価するクロスオーバー試験を行った。安静時の低酸素血症により在宅酸素療法の適応のあるCOPD患者9名のサブグループでは，5分間の吸入後の呼吸困難は両群間で有意差を認めなかった（ $p=0.347$ ）（**図1**）。ただし安静時呼吸困難の程度は両群とも軽かった（修正Borgスケールの平均は酸素1.5，空気1.6）。

Brueraら（1993）²⁾は，低酸素血症に対して酸素療法が行われている進行がん患者14名に，酸素飽和度が5分間安定するまで酸素または空気5L/分をマスクで吸入してもらい，吸入前後の安静時呼吸困難をVASで測定した。空気吸入に比べて，酸素吸入では呼吸困難が有意に改善した〔空気と酸素の差20.5，95%信頼区間（CI）13.5-27.6， $p<0.001$ 〕（**図2**）。

Philipら（2006）³⁾は，51名の進行がん患者を対象として，酸素または空気を吸入（鼻カニュラ4L/分，15分間）した後の安静時呼吸困難をVASで評価し比較するクロスオーバー試験を行った。17名の低酸素血症を有する患者のサブグループでは2つの介入の間で有意差を認めなかった（ $p=0.812$ ）。標準偏差が不明のため統合はできなかった。

運動負荷時の呼吸困難に対する酸素の効果を検証した研究が1件あった。

図 1 安静時低酸素血症あり，安静時の呼吸困難（修正 Borg スケール）

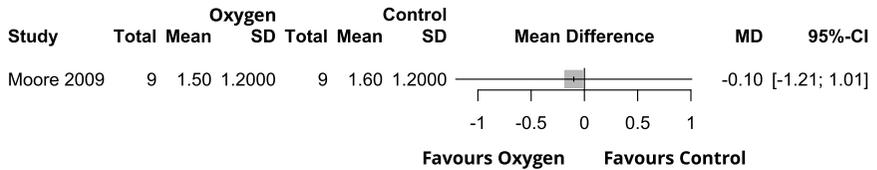


図 2 安静時低酸素血症あり，安静時の呼吸困難（VAS，介入前後の変化）

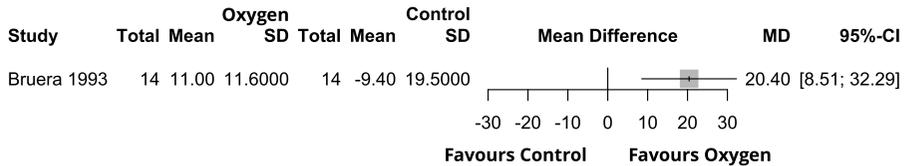


図 3 安静時低酸素血症あり，運動負荷時の呼吸困難（修正 Borg スケール）

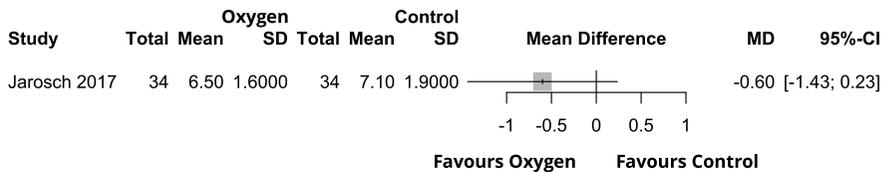


図 4 安静時低酸素血症あり，呼吸困難による支障（CRQ dyspnea domain）



Jarosch ら (2017)⁴⁾は、108 名の COPD 患者を対象として、酸素吸入（鼻カニューラ 2 L/分）が空気吸入に比べて運動耐容能を改善するか検証するクロスオーバー試験を行った。安静時に低酸素血症のある 34 名のサブグループでは、修正 Borg スケールで評価する歩行後の呼吸困難は酸素と空気との間で有意差がなかった（空気と酸素の差 -0.6, 95%CI -1.3-0.1）（図 3）。

日常生活における呼吸困難に対する労作時の酸素吸入の効果を検証した研究が 1 件あった。

Lacasse ら (2005)⁵⁾は、長期酸素療法の適応のある COPD 患者を、①酸素濃縮器のみ、②酸素濃縮器に加えて携帯ボンベによる酸素吸入、③酸素濃縮器に加えて携帯ボンベによる空気吸入、を行う 3 群に振り分けて、6 分間歩行試験による運動耐容能と、chronic respiratory questionnaire (CRQ) による QOL を比較する 3 カ月ずつのクロスオーバー試験を計画した。ところが対象患者が携帯ボンベをほとんど使用しなかったため、試験は中間解析の時点で早期中止となり、データが得られた 24 名での解析となった。CRQ の dyspnea domain の評価では、3 群間で有意差を認めなかった (p=0.67)（図 4）。

5 件のうち酸素が対照と比較して症状を改善したのは 1 件⁵⁾で、残りの 4 件では酸

図5 安静時低酸素血症あり，運動耐容能（6分間歩行距離）

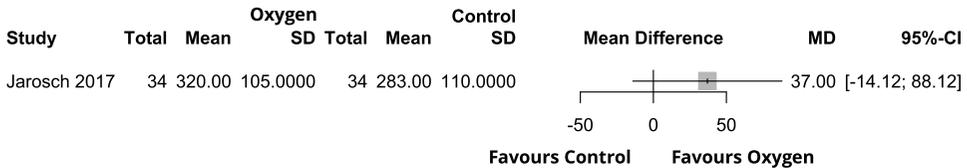
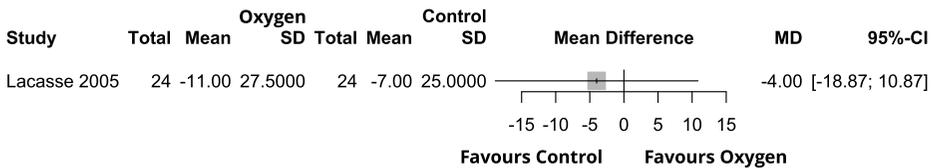


図6 安静時低酸素血症あり，運動耐容能（6分間歩行距離，介入前後の変化）



素と空気との間に有意差を認めなかった。

アウトカム2：運動耐容能の向上

運動耐容能の向上を検証した研究は2件が同定された。

Jaroschら(2017)⁴⁾の試験では、6分間歩行距離は酸素吸入で空気吸入と比較して有意に改善した(平均差37m, 95%CI 23-51, $p < 0.001$) (図5)。

Lacasseら(2005)⁵⁾の試験では、酸素濃縮器に加えて携帯ポンベによる酸素吸入を行っても6分間歩行試験で評価する運動耐容能は改善しなかった(3群の比較で $p = 0.72$) (図6)。

アウトカム3：QOLの向上

QOLの向上に関する研究は1件が同定された。

Lacasseら(2005)⁵⁾の試験では、酸素濃縮器に加えて携帯ポンベによる酸素吸入を行ってもCRQにより評価したQOLは改善しなかった(CRQの4項目はいずれも有意差なし, CRQ totalの提示なし)。

アウトカム4：意識障害・傾眠

このアウトカムに関する研究は同定できなかった。

アウトカム5：不快感

このアウトカムに関する研究は同定できなかった。

以上より、これまでの研究では、安静時低酸素血症を有する進行性疾患患者において、酸素吸入が空気吸入と比較して呼吸困難を緩和するという明確なエビデンスは示されなかった。しかしながら、有意差は示せていないものの呼吸困難はいずれも酸素吸入のほうが良好な傾向があること、今回のレビューでは症状緩和に焦点を絞り、生命予後はアウトカムに設定していないが、酸素吸入は低酸素血症自体の治療として確立していること、酸素療法による重大な有害事象も示されていないことをあわせて考慮すると、低酸素血症を伴う呼吸困難に対して酸素療法を行うことの

有用性は、ある程度見込めると判断した。呼吸困難の緩和という臨床疑問に関する益と害のバランスは拮抗していると判断し、推奨度は「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、無作為化比較試験が5件あったが、酸素の効果の評価が分かれている（非一貫性）、サブグループの解析が3件¹⁻³⁾、早期中止となった研究が1件⁴⁾含まれている（バイアスリスク）、いずれもサンプルサイズの小さな研究である（不精確性）、といったエビデンスの確実性を下げる要素が多く、安静時呼吸困難を評価する研究と労作時呼吸困難を評価する研究が混在している点も含めて、「低い」とした。

したがって、本ガイドラインでは、安静時低酸素血症があり呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、酸素吸入を行うことを提案する。ただし、過剰な酸素投与には注意する必要がある、とりわけ高CO₂血症を伴う低酸素血症（Ⅱ型呼吸不全）患者においてはCO₂ナルコーシスの懸念があるため、より慎重な酸素流量の調整が求められる。

【文 献】

- 1) Moore R, Berlowitz D, Pretto J, et al. Acute effects of hyperoxia on resting pattern of ventilation and dyspnoea in COPD. *Respirology* 2009; 14: 545-50
- 2) Bruera E, de Stoutz N, Velasco-Leiva A, et al. Effects of oxygen on dyspnoea in hypoxaemic terminal-cancer patients. *Lancet* 1993; 342 (8862): 13-4
- 3) 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
- 4) Jarosch I, Gloeckl R, Damm E, et al. Short-term effects of supplemental oxygen on 6-min walk test outcomes in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, single-blind, crossover trial. *Chest* 2017; 151: 795-803
- 5) Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, et al. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur Respir J* 2005; 25: 1032-8

臨床疑問 1-2

安静時低酸素血症がない，または軽度にとどまるが呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して，酸素吸入を行うことは呼吸困難の緩和に有用か？

推奨

- a. 安静時低酸素血症がない，または軽度にとどまる進行性疾患患者において，労作により生じる呼吸困難に対して，労作時に酸素吸入を行うことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：B（中程度）

2B（弱い推奨，エビデンスの確実性は中程度）

- b. 安静時低酸素血症がない，または軽度にとどまる進行性疾患患者において，労作により生じる呼吸困難に対して，労作前または後の一時的な酸素吸入（いわゆる short-burst oxygen）は行わないことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：B（中程度）

2B（弱い推奨，エビデンスの確実性は中程度）

- c. 安静時低酸素血症がない，または軽度にとどまる進行性疾患患者の呼吸困難に対して，安静時および睡眠時の酸素吸入は行わないことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：B（中程度）

2B（弱い推奨，エビデンスの確実性は中程度）

- d. 安静時低酸素血症がない，または軽度にとどまる進行性疾患患者の呼吸困難に対して，呼吸リハビリテーションにおいて負荷を上げるための酸素吸入は行わないことを提案する。

推奨の強さ：2（弱い推奨）

エビデンスの確実性：B（中程度）

2B（弱い推奨，エビデンスの確実性は中程度）

解説

本臨床疑問ではアウトカムとして，呼吸困難の緩和，運動耐容能の向上，QOLの向上，意識障害・傾眠，不快感を設定した。

本臨床疑問に関する臨床研究として，無作為化比較試験 39 件¹⁻³⁹⁾が同定された。

39 件の研究は，対象の疾患や病態，呼吸困難が発生する状況，酸素吸入のタイミングや期間などが多岐にわたっているため，研究の内容により 4 つのサブグループに分類して検討した。

サブグループ a：労作時呼吸困難に対する酸素吸入の効果

このサブグループは労作により生じる呼吸困難に対する労作時の酸素吸入の効果を検証した研究で、22 件が含まれる。これらはさらに次の2つに分けられる。

- ①酸素または空気を吸入しながら運動負荷を行い、呼吸困難の程度を量的に評価し比較した研究が21 件^{2-4,8,10,16,18,19,21,24,26,27,29-32,34,36-39)}あった。半数以上(14 件)が COPD を対象とした研究^{4,10,16,18,19,21,27,29-32,36-38)}で、他の対象疾患は、間質性肺疾患が3 件^{2,3,8)}、がんが2 件^{24,26)}、 $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症が1 件³⁴⁾、慢性心不全が1 件³⁹⁾であった。
- ②自宅などで労作時に酸素または空気を吸入し、日常生活における呼吸困難による支障を評価し比較した研究が4 件^{2,13,27,36)}(①と重複あり)あった。対象疾患は、COPD が3 件^{13,27,36)}、間質性肺疾患が1 件²⁾であった。

アウトカム 1：呼吸困難の緩和

呼吸困難の緩和を検証した研究は22 件が同定された。

①人為的な運動負荷による呼吸困難

人為的な運動負荷による呼吸困難の緩和を検証した研究は21 件であった。酸素吸入により対照と比較して呼吸困難が有意に改善したのは13 件^{2-4,10,18,19,21,29-32,37,38)}で、残り8 件では酸素と対照との間に有意差を認めなかった。

呼吸困難を Borg スケール、修正 Borg スケール、NRS、VAS で評価した研究は21 件あった。必要なデータが提示されている16 件^{3,4,8,10,16,19,21,24,26,27,29,31,32,34,36,38)}を統合したところ、標準化平均差 -0.57 (95%CI -0.77 - -0.38)で、運動負荷時の酸素吸入は対照と比較して有意に呼吸困難を緩和した。異質性は $I^2=43\%$ 、 $p=0.02$ であった(図 1)。5 件の研究が統合できなかった理由は、1 件は中央値のみの提示²⁾、3 件は図のみで数値の記載なし^{18,30,37)}、1 件は標準偏差が不明³⁹⁾であった。統合できなかった5 件のうち、慢性心不全を対象とした1 件³⁹⁾では酸素と空気との間に差を認めなかったが、残りの4 件はいずれも酸素で有意に改善した。

さらに、労作による酸素飽和度の低下の有無によって、酸素の効果に違いが現れるかを検討した。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした、あるいは抽出できた研究は21 件のうち7 件^{2,4,8,16,27,29,32)}であった。呼吸困難を Borg スケール、修正 Borg スケール、VAS で評価した6 件^{4,8,16,27,29,32)}を統合したところ、標準化平均差 -0.42 (95%CI -0.65 - -0.20)で、酸素吸入は対照と比較して有意に呼吸困難を緩和した。異質性は $I^2=0\%$ 、 $p=0.47$ であった(図 2)。1 件²⁾は中央値のみの提示のため統合できなかったが、この研究でも酸素は対照と比較して有意に呼吸困難を改善していた。

労作によっても酸素飽和度が保たれる患者を対象とした、あるいは抽出できた研究は21 件のうち5 件^{4,19,29,31,32)}であった。5 件を統合したところ、標準化平均差 -0.78 (95%CI -1.12 - -0.45)で、酸素吸入は対照と比較して有意に呼吸困難を改善した。異質性は $I^2=0\%$ 、 $p=0.43$ であった(図 3)。

②日常生活における労作時呼吸困難

日常生活における労作時呼吸困難の緩和を検証した研究は4 件であった。

呼吸困難を CRQ の dyspnea domain で評価した研究が3 件あった。

Moore ら (2011)¹³⁾は、安静時には重篤な低酸素血症のない(労作時の酸素飽和

図1 安静時低酸素血症なし、運動負荷時の酸素吸入、運動負荷時の呼吸困難 (Borg スケール・修正 Borg スケール・NRS・VAS)

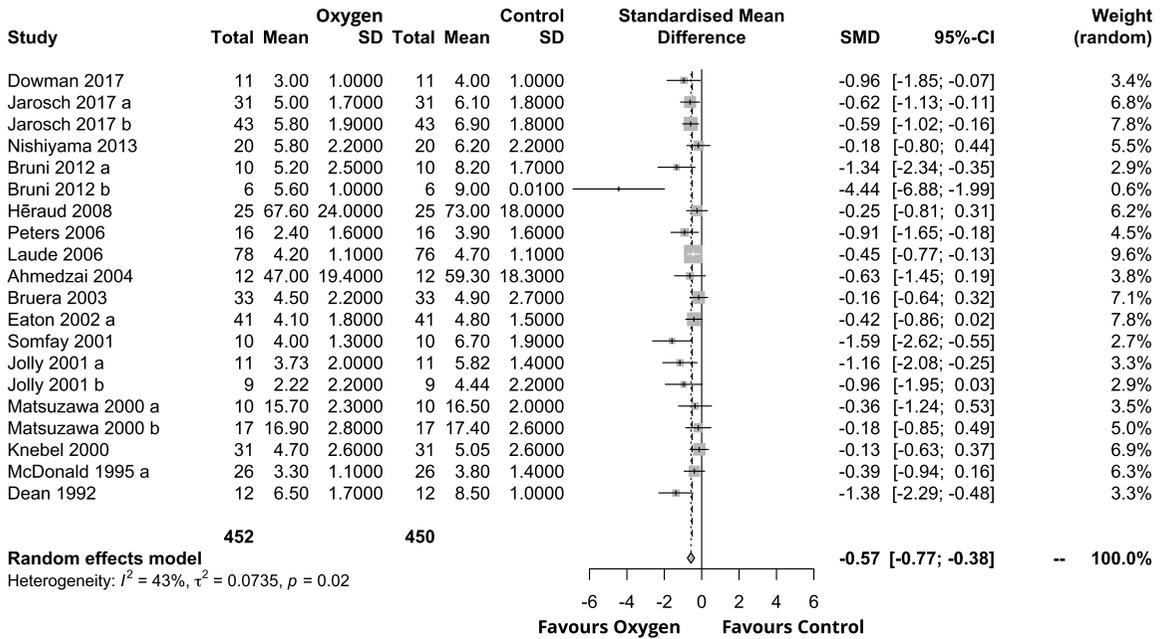


図2 安静時低酸素血症なし、労作による酸素飽和度の低下あり、運動負荷時の酸素吸入、運動負荷時の呼吸困難 (Borg スケール・修正 Borg スケール・VAS)

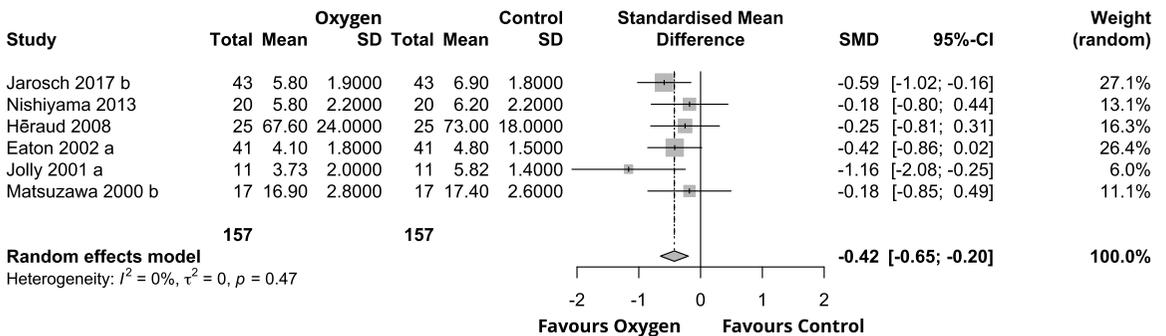


図3 安静時低酸素血症なし、労作による酸素飽和度の低下なし、運動負荷時の酸素吸入、運動負荷時の呼吸困難 (Borg スケール・修正 Borg スケール・VAS)

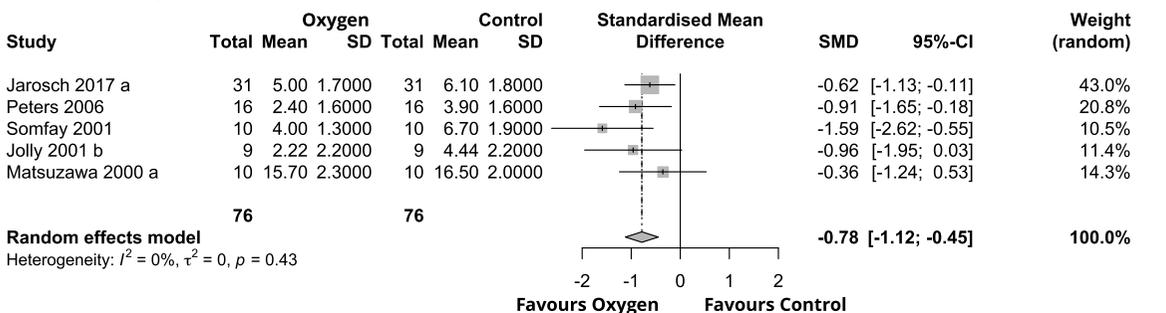


図 4 安静時低酸素血症なし、在宅での労作時の酸素吸入，呼吸困難による支障（CRQ dyspnea domain）

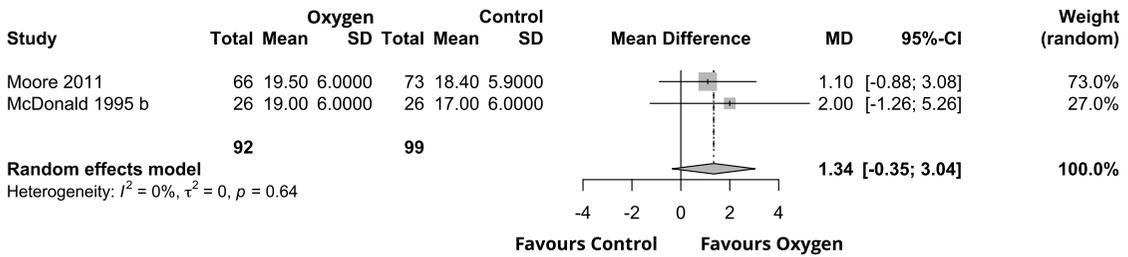
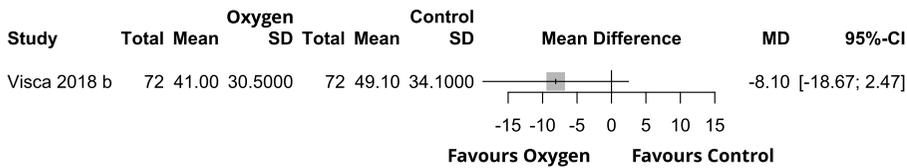


図 5 安静時低酸素血症なし、在宅での労作時の酸素吸入，日常生活における呼吸困難（UCSDSOBQ）



度の低下の有無は混在) COPD 患者 143 名を 2 群に分け、それぞれ携帯ボンベによる酸素吸入と空気吸入を 12 週間行った。呼吸困難は介入前後では改善したが、酸素と空気との 2 群間では有意差を認めなかった ($p=0.439$)。

McDonald ら (1995)³⁶⁾は、安静時には低酸素血症のない(労作時の酸素飽和度の低下の有無は不明) COPD 患者 28 名を対象として、携帯ボンベで酸素または空気を労作時に吸入する 6 週間ずつのクロスオーバー試験を行い、介入後の運動耐容能を比較した。介入後の呼吸困難は酸素と空気との間で有意差を認めなかった。

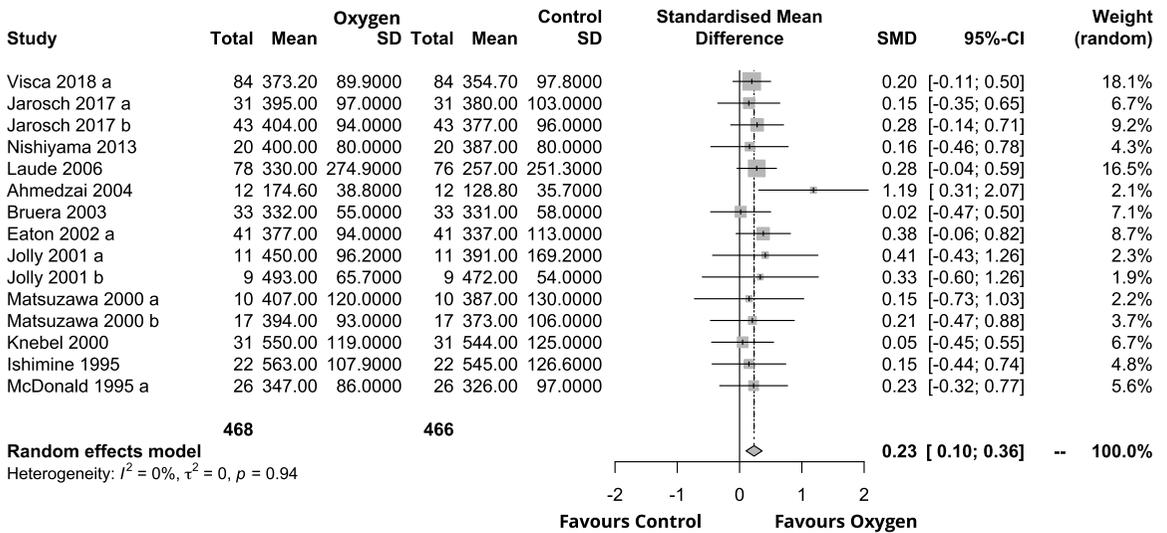
上記 2 件を統合したところ、平均差 1.34 (95%CI -0.35-3.04) で、酸素と空気との間で有意差を認めなかった。異質性は $I^2=0\%$ 、 $p=0.64$ であった (図 4)。

Eaton ら (2002)²⁷⁾は、安静時には低酸素血症はないが労作により酸素飽和度が低下する COPD 患者 41 名を対象として、携帯ボンベにより酸素または空気を吸入する 12 週間ずつのクロスオーバー試験を行い、介入後の健康関連 QOL (HRQOL) を比較した。CRQ の dyspnea domain で評価する呼吸困難は、酸素により空気と比較して有意に改善した(酸素と空気の差 2.0, $p=0.02$)。2 群間の差のみの提示のため統合はできなかった。

Visca ら (2018)²⁾は、安静時の低酸素血症はないが労作により酸素飽和度が低下する肺線維症患者 84 名を対象として、携帯ボンベで酸素吸入を行うか行わないかの 2 週間ずつのクロスオーバー試験を行い、King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) による QOL を主要評価項目として比較した。副次評価項目として呼吸困難を University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire (UCSDSOBQ) で評価したところ、平均差 -8.0 (95%CI -12.4- -3.6) で、酸素吸入は対照と比較して有意に呼吸困難を改善した (図 5)。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした研究は 4 件のうち 2 件^{2,27)}であった。いずれにおいても酸素吸入は対照と比較して有意に呼吸困難を改善した。評価指標の違いのため統合はできなかった。

図6 安静時低酸素血症なし、運動負荷時の酸素吸入、運動耐容能（歩行距離）



アウトカム 2：運動耐容能の向上

運動耐容能を検証した研究は 21 件が同定された。

①人為的な運動負荷に対する運動耐容能

人為的な運動負荷に対する運動耐容能を検証した研究は 20 件^{2,4,8,16,18,19,21,24,26,27,29,32,34,36-39}あった。そのうち、酸素により対照と比較して運動耐容能が有意に改善したのは 13 件^{2,3,18,19,21,24,29-32,36-38}で、残り 7 件では対照との間に有意差を認めなかった。

6 分間歩行距離またはシャトルウォーキングテスト*の歩行距離で運動耐容能を評価した研究は 14 件あった。必要なデータが提示されている 12 件^{2,4,8,21,24,26,27,29,32,34,36,37}を統合したところ、標準化平均差 0.23 (95%CI 0.10-0.36) で、酸素吸入により対照と比較して歩行距離は有意に延長した。異質性は $I^2=0\%$, $p=0.94$ であった (図 6)。統合できなかった 2 件のうち 1 件¹⁸⁾では酸素吸入により対照と比較して歩行距離は有意に延長したが ($p<0.001$)、標準偏差が不明のため統合はできなかった。他の 1 件³⁹⁾では酸素と対照との間に有意差を認めず、中央値のみの提示のため統合はできなかった。

定常負荷試験の運動持続時間で運動耐容能を評価した研究は 5 件^{3,16,19,31,38}あった。5 件を統合したところ、標準化平均差 0.54 (95%CI 0.20-0.88) で、酸素吸入により対照と比較して持続時間は有意に延長した。異質性は $I^2=3\%$, $p=0.39$ であった (図 7)。

漸増負荷試験の最大運動能力 (peak exercise capacity) で運動耐容能を評価した研究は 1 件³⁰⁾であった。1 件を統合したところ、平均差 13 W (95%CI 1.58-24.42) で、酸素吸入により対照と比較して運動能力は有意に増加した (図 8)。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした、あるいは抽出できた研究は 20 件のうち 8 件^{2,4,8,16,27,29,32,37}であった。6 分間歩行距離で運動耐容能を評価している 7 件^{2,4,8,27,29,32,37}を統合したところ、標準化平均差 0.25 (95%CI 0.07-0.43) で、酸素吸入は対照と比較して有意に運動耐容能を改善した。異質性は $I^2=0\%$, $p=0.99$ で

*：シャトルウォーキングテスト

室内の平坦な 10 m の歩行路を、一定の間隔の信号音にあわせて歩行し往復する運動負荷試験。歩行速度を徐々に増やしていく漸増法と、一定の速度で歩行する定常法がある。シャトルウォーキングテストにおいては、運動負荷が量化されている点が、被験者が自己のペースで歩行する 6 分間歩行試験と異なる。

図 7 安静時低酸素血症なし，運動負荷時の酸素吸入，運動耐容能（持続時間）

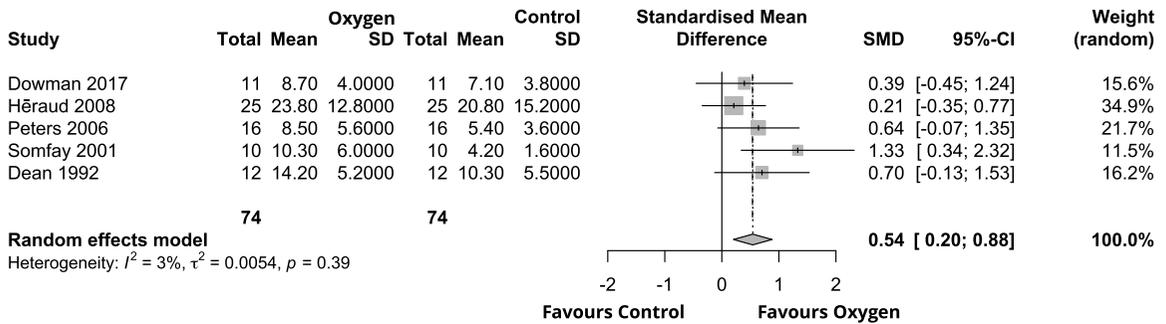


図 8 安静時低酸素血症なし，運動負荷時の酸素吸入，運動耐容能（最大運動能力）

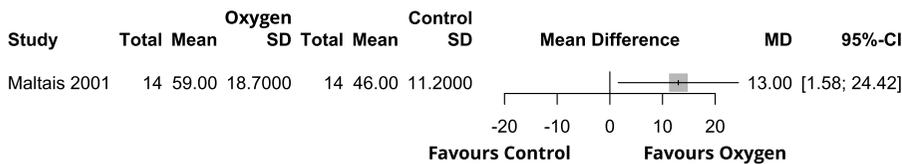
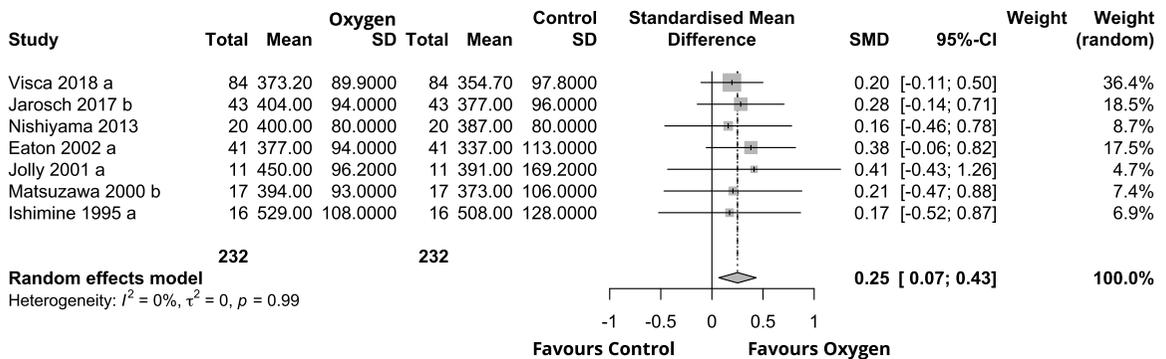


図 9 安静時低酸素血症なし，労作による酸素飽和度の低下あり，運動負荷時の酸素吸入，運動耐容能（歩行距離）



あった（図 9）。1 件¹⁶⁾は評価指標の違いのため統合できなかったが，酸素と対照との間に有意差はなかった（図 7）。

労作によっても酸素飽和度が保たれる患者を対象とした，あるいは抽出できた研究は 20 件のうち 6 件^{4,19,29,31,32,37)}であった。6 分間歩行距離で運動耐容能を評価した 4 件^{4,29,32,37)}を統合したところ，標準化平均差 0.18 (95%CI -0.19-0.55) で，酸素吸入と対照との間に有意差は認めなかった。異質性は $I^2 = 0\%$ ， $p = 0.99$ であった（図 10）。

労作によっても酸素飽和度が保たれる患者を対象とした，あるいは抽出できた研究 6 件のうち定常負荷試験の運動持続時間で運動耐容能を評価した研究は 2 件^{19,31)}であった。2 件を統合したところ，標準化平均差 0.90 (95%CI 0.25-1.55) で，酸素吸入により対照と比較して持続時間は有意に延長した。異質性は $I^2 = 18\%$ ， $p = 0.27$ であった（図 11）。

図 10 安静時低酸素血症なし、労作による酸素飽和度の低下なし、運動負荷時の酸素吸入、運動耐容能（歩行距離）

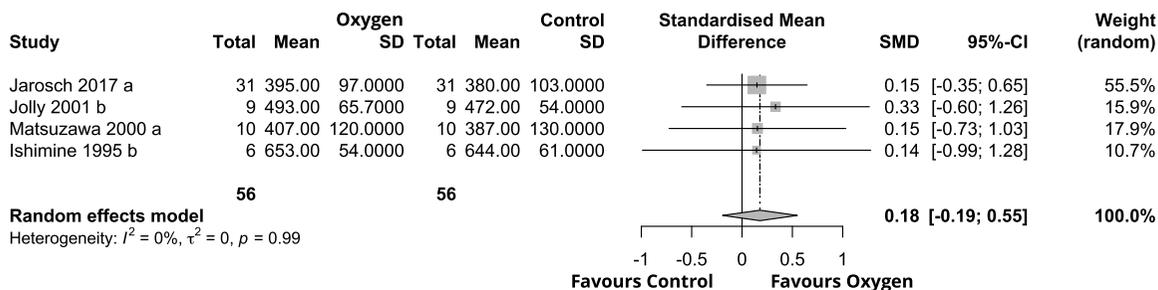


図 11 安静時低酸素血症なし、労作による酸素飽和度の低下なし、運動負荷時の酸素吸入、運動耐容能（持続時間）

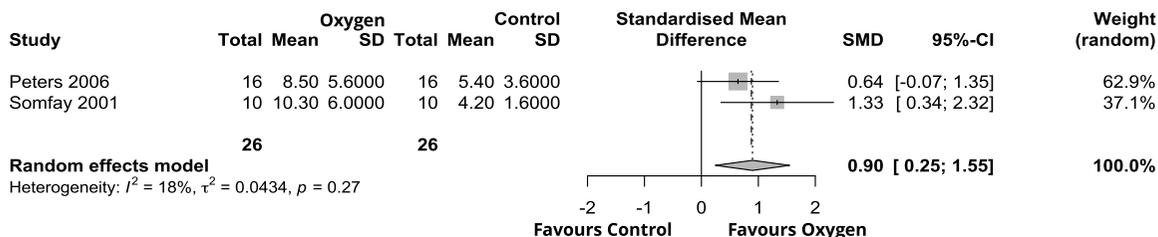
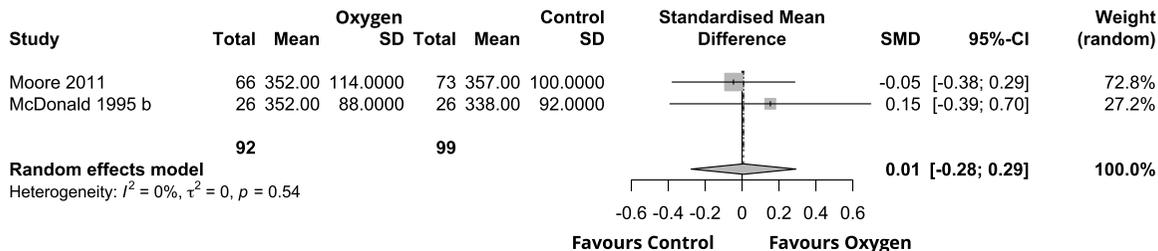


図 12 安静時低酸素血症なし、在宅での労作時の酸素吸入、運動耐容能（歩行距離）



②日常生活における労作時の酸素吸入による運動耐容能の変化

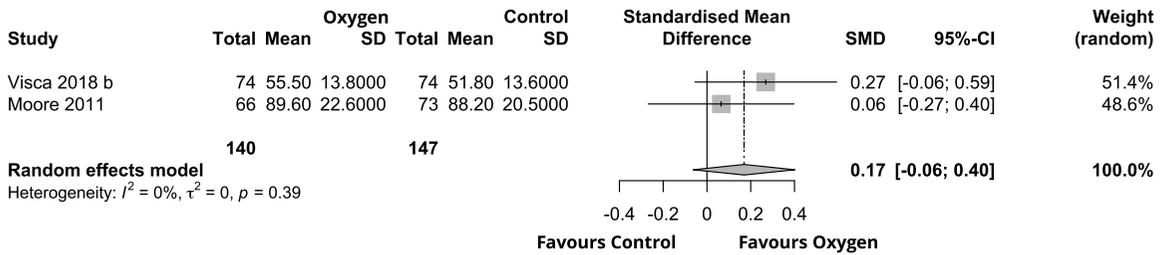
日常生活において労作時に酸素吸入を行うことによる運動耐容能の変化を検証した研究が2件^{13,36)}あった。6分間歩行距離で運動耐容能を評価した2件を統合したところ、標準化平均差 0.01 (95%CI -0.28-0.29) で、酸素と対照との間に有意差を認めなかった。異質性は $I^2 = 0\%$, $p = 0.54$ であった (図 12)。

上記2件の研究では、対象患者の労作による酸素飽和度の低下は混在または不明であった。

■アウトカム3：QOLの向上

QOLの向上を検証した研究は4件^{2,13,27,36)}が同定された。4件はいずれも日常生活における労作時呼吸困難に対して酸素吸入を行った研究である。酸素により対照と比較してQOLが有意に改善した研究は2件^{2,27)}で、残り2件では酸素と対照との間に有意差を認めなかった。

図 13 安静時低酸素血症なし、在宅での労作時の酸素吸入、QOL (K-BILD・CRQ total)



QOL を K-BILD で評価した 1 件²⁾と CRQ total で評価した 1 件¹³⁾を統合したところ、標準化平均差 0.17 (95%CI -0.06-0.40) で、酸素と対照との間に有意差を認めなかった。異質性の $I^2=0\%$, $p=0.39$ であった (図 13)。1 件²⁷⁾では QOL を CRQ total で評価したところ、酸素により対照と比較して有意に改善した ($p=0.002$) が、2 群間の差のみの提示のため統合できなかった。1 件³⁶⁾では QOL を CRQ で評価したところ、酸素と対照との間に有意差を認めず、標準偏差が不明のため統合できなかった。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした研究は 4 件のうち 2 件^{2,27)}で、そのいずれにおいても酸素吸入で空気に比べて QOL は有意に改善していた。2 件の統合はできなかった。

アウトカム 4：意識障害・傾眠

このアウトカムを検証した研究は同定できなかった。

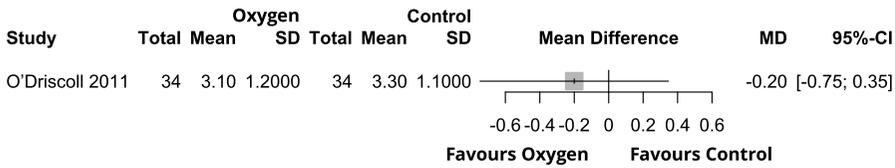
アウトカム 5：不快感

Eaton ら (2002)²⁷⁾は、試験を完遂した 41 名中 14 名は酸素が有効であったにもかかわらず酸素の使用を希望せず、うち 11 名は「受け入れがたい」「耐えがたい」と感じたと報告している。

以上より、これまでの研究では、酸素吸入は運動負荷により誘発される呼吸困難を緩和し、運動耐容能を改善する可能性が示されている。さらに、日常生活における労作時の酸素吸入も、呼吸困難による支障を改善し、QOL を向上させる傾向が認められている。したがって、労作により生じる呼吸困難に対する酸素吸入の有用性はあると判断した。この酸素の効果は、人為的な運動負荷による呼吸困難の研究をみると、労作時の酸素飽和度の低下の有無にかかわらず認められている。しかしながら推奨度については、労作時の酸素吸入の煩雑さや拘束感が患者によっては負担となることを考慮し、「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、22 件の無作為化比較試験があり、結果のばらつきも少ないが、エビデンスの確実性を下げる要素として、運動負荷により人為的に誘発された呼吸困難である (非直接的) ことが挙げられ、エビデンスの確実性は「中程度」と判定した。

したがって本ガイドラインでは、安静時低酸素血症がない、または軽度にとどまるが呼吸困難を有する進行性疾患患者における、労作による呼吸困難に対して、労

図 14 安静時低酸素血症なし、運動負荷後の short-burst oxygen、運動負荷後の呼吸困難（回復までの時間）



作時に酸素吸入を行うことを提案する。ただし酸素吸入を試行して効果を判定したうえで、患者の負担や希望なども顧慮して、継続の可否を判断することが望ましい。また症例によっては在宅酸素療法の保険適用の対象とならない可能性があることにも注意が必要である。

サブグループ b：short-burst oxygen の呼吸困難に対する効果

このサブグループは、労作中の酸素吸入ではなく労作の前または後に行う一時的な酸素吸入（いわゆる short-burst oxygen）が呼吸困難を緩和するかを検証する研究で、4 件^{12,20,23,33}が含まれる。いずれも COPD を対象としていた。サブグループ a と同様に、人為的な運動負荷により生じる呼吸困難の研究^{12,23,33}と、日常生活における労作時呼吸困難の研究²⁰とが含まれる。

アウトカム 1：呼吸困難の緩和

呼吸困難の緩和を検証した研究は 4 件が同定された。4 件の研究のいずれにおいても酸素吸入と対照との間に有意差は認めなかった。

O'Driscoll ら（2011）¹²は、安静時の低酸素血症がない（労作時の酸素飽和度の低下の有無は混在）COPD 患者 34 名を対象として、階段昇降運動後に室内気、扇風機による送風、マスクによる酸素吸入およびマスクによる空気吸入の 4 つの介入を行い、運動負荷後の呼吸困難の回復を比較するクロスオーバー試験を行った。回復までの時間、回復の過程での修正 Borg スケールによる呼吸困難は 4 つの介入の間で有意差を認めなかった（図 14）。労作により酸素飽和度が低下する患者 14 名を抽出しても同様の結果であった。

Stevenson ら（2004）²³は、安静時の低酸素血症がない（労作時の酸素飽和度の低下の有無は混在）COPD 患者 18 名を対象として、心肺運動負荷後にマスクで酸素または空気を吸入し、運動負荷後の呼吸困難の回復を比較するクロスオーバー試験を行った。回復までの時間、回復の過程での修正 Borg スケールによる呼吸困難は酸素と空気との間で有意差を認めなかった（回復時間の差 0.47 分、 $p=0.32$ ）。2 群間の差のみの提示のため統合はできなかった。

Killen ら（2000）³³は、安静時の低酸素血症はないが労作時に酸素飽和度が低下する COPD 患者 18 名を対象として、22 段の階段を昇る前または後にボンベから酸素または空気を吸入するクロスオーバー試験を行い、VAS で呼吸困難を評価し比較した。最大の呼吸困難は酸素吸入が運動負荷前でも運動負荷後でも空気と比較して有意差を認めなかった（ $p=0.078$ ）（図 15, 16）。

Eaton ら（2006）²⁰は、安静時には重篤な低酸素血症のない（労作時の酸素飽和度の低下の有無は不明）COPD 患者 78 名を、運動前後に携帯ボンベで酸素または空

図 15 安静時低酸素血症なし、運動負荷前の short-burst oxygen, 呼吸困難 (VAS, 介入前後の変化)

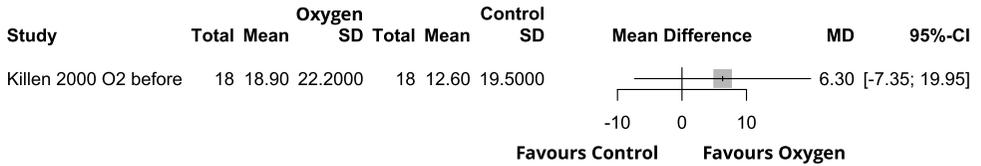


図 16 安静時低酸素血症なし、運動負荷後の short-burst oxygen, 呼吸困難 (VAS, 介入前後の変化)

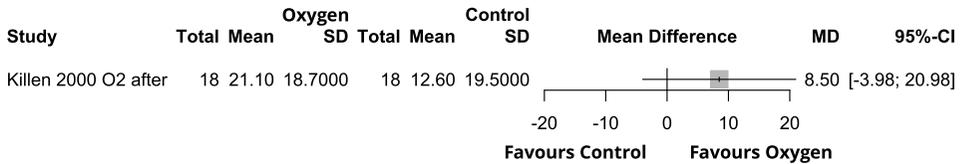


図 17 安静時低酸素血症なし、在宅での short-burst oxygen, 呼吸困難による支障 (CRQ dyspnea domain)

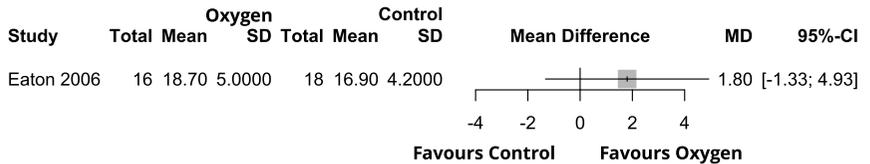
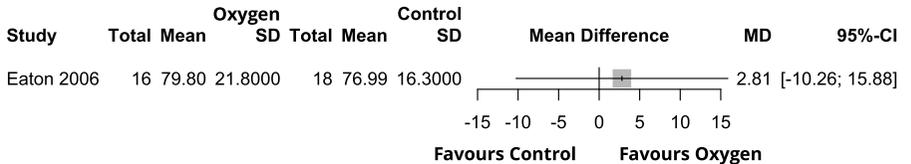


図 18 安静時低酸素血症なし、在宅での short-burst oxygen, QOL (CRQ total)



気を間欠的に吸入する 2 群と通常ケア群との 3 群に分け、6 カ月後の HRQOL を比較した。CRQ の dyspnea domain で評価する介入後の呼吸困難は酸素と空気との間で有意差を認めなかった (図 17)。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした、あるいは抽出できた研究は 4 件のうち 2 件^{12,33)}であった。2 件とも酸素吸入と対照との間に有意差は認めなかった。

アウトカム 2：運動耐容能の向上

このアウトカムを検証した研究は同定できなかった。

アウトカム 3：QOL の向上

QOL を検証した研究は 1 件²⁰⁾が同定された。この 1 件では CRQ total で QOL を評価したが、酸素と空気との間に有意差を認めなかった (図 18)。

アウトカム 4：意識障害・傾眠

このアウトカムを検証した研究は同定できなかった。

アウトカム 5：不快感

このアウトカムを検証した研究は同定できなかった。

＊ ＊

以上より、これまでの研究では、short-burst oxygen が運動負荷により生じる呼吸困難を緩和することは確認できず、労作により酸素飽和度が低下する患者に限っても同様であった。また日常生活における労作時呼吸困難に対して反復して short-burst oxygen を行っても呼吸困難は緩和されず、QOL も向上しなかった。したがって short-burst oxygen は行わない方向の推奨とした。一方で、害が大きいというエビデンスは確認できず、想定される害も大きくないと考えられるため、推奨度は「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、4 件の無作為化比較試験があり、結果は一致しているものの、エビデンスの確実性を下げる要素として、対象疾患が COPD のみ（非直接性）、いずれもサンプルサイズの小さな研究（不精確性）、を認めるため、エビデンスの確実性は「中程度」とした。

したがって本ガイドラインでは、安静時低酸素血症がない、または軽度にとどまるが呼吸困難を有する進行性疾患患者において、労作により誘導される呼吸困難に対して、労作前または後の一時的な酸素吸入（いわゆる short-burst oxygen）は行わないことを提案する。

サブグループ c：安静時および睡眠時の酸素吸入の呼吸困難に対する効果

このサブグループは、在宅で酸素濃縮器を用いて主に安静時と睡眠時に酸素吸入を行う効果を検証する研究で、4 件^{6,15,17,22}が含まれる。対象疾患は、COPD が 1 件²²、慢性心不全が 1 件⁶、予後不良な疾患（life-limiting illness）が 1 件¹⁵、嚢胞線維症が 1 件¹⁷であった。

アウトカム 1：呼吸困難の緩和

呼吸困難の緩和を検証した研究は 4 件が同定された。1 件²²で酸素により対照と比較して呼吸困難が有意に緩和されたが、残りの 3 件では酸素と対照との間に有意差は認めなかった。

Abernethy ら（2010）¹⁵は、低酸素血症のない（労作時の酸素飽和度の低下の有無は不明）予後不良な疾患（life-limiting illness）患者 239 名を、濃縮器で酸素または空気を吸入（1 日 15 時間以上）する 2 群に振り分け、7 日間にわたって呼吸困難の程度を NRS で評価した。酸素と空気のいずれでも吸入後に呼吸困難が緩和された患者が半数近くいたが、2 群間の比較では有意差を認めなかった（ $p=0.19$ ）（図 19）。

Young ら（2008）¹⁷らは、在宅酸素療法の適応はないが覚醒時に高 CO₂血症を伴う（労作時の酸素飽和度の低下の有無は不明）嚢胞線維症患者 8 名を対象に、非侵襲的換気（NIV）、濃縮器による酸素吸入、濃縮器による空気吸入の 3 つの介入を夜間のみに行い、QOL を主要評価項目として比較するクロスオーバー試験を行った。MRC スケールで評価する呼吸困難は酸素と空気との間で有意差を認めなかった

図 19 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，起床時の呼吸困難（NRS）

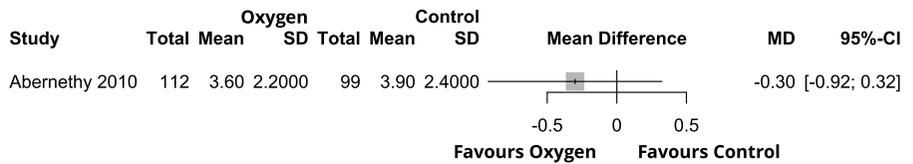
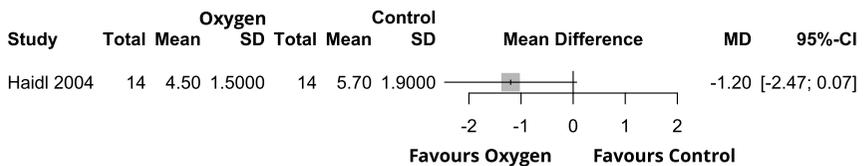


図 20 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，呼吸困難による支障（MRC）



図 21 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，運動負荷時の呼吸困難（修正 Borg スケール）



（図 20）。

Haidl ら（2004）^{22）}は，安静時には低酸素血症のない（労作時の酸素飽和度の低下の有無は不明）COPD 患者 28 名を，酸素濃縮器による長期酸素療法（1 日 15 時間以上）を行う群と行わない群に振り分け，3 年後の死亡率と運動耐容能を評価する比較試験を行った。運動負荷時の呼吸困難を修正 Borg スケールで評価したところ，酸素療法は対照と比較して有意に呼吸困難を改善した（ $p=0.03$ ）。ただし 3 年後の脱落例が多数（28 名中 15 名）であったため，結果として示されているのは 1 年後の中間解析のデータである（図 21）。

Clark ら（2015）^{6）}は，安静時には低酸素血症のない慢性心不全患者 114 名（6 分間歩行試験で酸素飽和度 90% を下回ったのは 1 名のみ）を酸素濃縮器による長期酸素療法群（1 日 15 時間以上）と酸素吸入をしない群とに分け，介入 6 カ月後の Minnesota Living with Heart Failure (MLwHF) questionnaire による QOL を主要評価項目として比較した。副次評価項目として研究者が設定した呼吸困難に関する 6 項目を NRS で評価したところ，酸素と対照との間に有意差を認めなかった。結果は中央値のみの提示のため統合はできなかった。

上記 4 件の研究では，対象患者の労作による酸素飽和度の低下は混在または不明であった。

■ アウトカム 2：運動耐容能の向上

運動耐容能を検証した研究は 3 件^{6,17,22)}が同定された。1 件²²⁾では酸素療法により対照と比較して運動耐容能は改善し，残る 2 件では酸素と対照との間に有意差を認

図 22 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，運動耐容能（歩行距離）

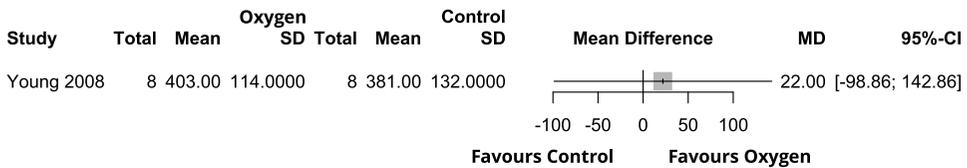


図 23 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，運動耐容能（持続時間）

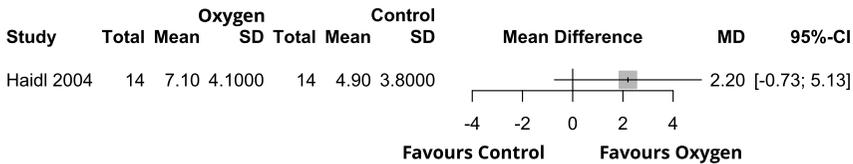
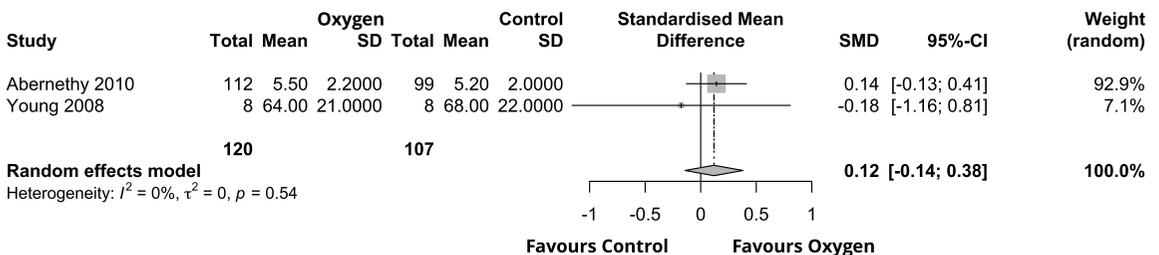


図 24 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，QOL（NRS・CF QoL）



めなかった。

6分間歩行距離またはシャトルウォーキングテストの歩行距離をアウトカムとしている研究は2件^{6,17)}あった。必要なデータが提示されている1件¹⁷⁾を統合したところ、酸素と対照との間に有意差を認めなかった(図22)。1件⁶⁾は6カ月後の6分間歩行距離で評価しているが、酸素と対照との間に有意差を認めず($p=0.97$)、中央値のみの提示のため統合できなかった。

定常負荷試験の運動持続時間をアウトカムとしている1件²²⁾では、酸素療法により対照と比較して持続時間は有意に延長した($p=0.04$) (図23)。

■ アウトカム3：QOLの向上

QOLを検証した研究は3件^{6,15,17)}が同定された。3件のいずれにおいても酸素と対照との間に有意差を認めなかった。

QOLの向上によりスコアが上昇するNRS¹⁵⁾、CF QoL¹⁷⁾で評価した研究があった。2件を統合したところ、標準化平均差0.12(95%CI -0.14-0.38)で、酸素と対照との間に有意差を認めなかった。異質性の $I^2=0\%$ 、 $p=0.54$ であった(図24)。

QOLの向上によりスコアが低下するMLwHFで評価した1件⁶⁾では、酸素と対照との間に有意差を認めなかった($p=0.98$) (図25)。

■ アウトカム4：意識障害・傾眠

Abernethyら(2010)¹⁵⁾の試験では参加者に眠気を尋ねているが、酸素と空気の2

図 25 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，QOL (MLwHF)

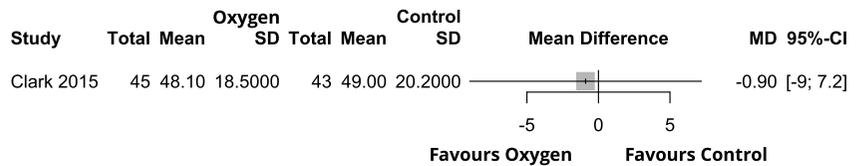
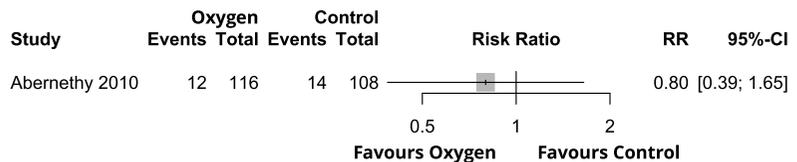


図 26 安静時低酸素血症なし，安静時・睡眠時の酸素吸入，意識障害・傾眠



群間で有意差を認めなかった (図 26)。

■ アウトカム 5：不快感

Abernethy ら (2010)¹⁵⁾ は鼻の不快感，鼻出血，不安について尋ねているが，酸素と空気の 2 群間で差を認めなかった。

＊ ＊

以上より，これまでの研究では，低酸素血症がない，または軽度にとどまるが呼吸困難を有する進行性疾患患者に対する安静時および睡眠時の酸素吸入は，多くの研究で対照と比較して有意な改善を示していないため，行わない方向での推奨とした。しかしながら，労作時呼吸困難が改善している研究が 1 件²²⁾あり，対照との間に有意差はなかったものの酸素吸入の前後で呼吸困難が改善している研究も 1 件¹⁵⁾あり，また酸素吸入による重篤な有害事象の報告もなかった。したがって益と害のバランスは拮抗していると判断し，推奨度は「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては，4 件の無作為化比較試験があったが，エビデンスの確実性を下げる要素として，非盲検の試験がある・脱落例が多い・中間解析を結果としている研究²²⁾が含まれる (バイアスリスク)，結果がばらついている (非一貫性)，を認めるため，エビデンスの確実性は「中程度」と判定した。

したがって本ガイドラインでは，安静時低酸素血症がない，または軽度にとどまるが呼吸困難を有する進行性疾患患者の呼吸困難に対して，安静時および睡眠時の酸素吸入は行わないことを提案する。ただし，効果が得られる患者を取りこぼすことがないように，酸素吸入を試行することは許容できると考える。Abernethy ら¹⁵⁾の研究では，半数近くの患者は酸素と空気のいずれでも吸入後に呼吸困難が緩和し，その効果は概ね 72 時間以内に現れていることより，試行する場合には 3 日程度で効果を判定し，継続の可否を判断することが妥当と考える。

■ サブグループ d：リハビリテーション時の酸素吸入が呼吸困難にもたらす効果

このサブグループは呼吸リハビリテーションまたはトレーニング施行時に酸素を吸入し負荷を高めることによって，呼吸困難を緩和できるか検証する研究で，9

図 27 安静時低酸素血症なし、リハビリ時の酸素吸入、運動負荷時の呼吸困難（修正 Borg スケール）

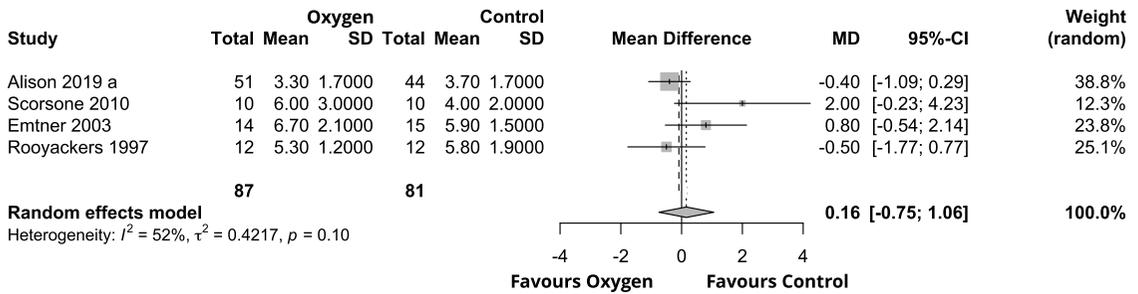
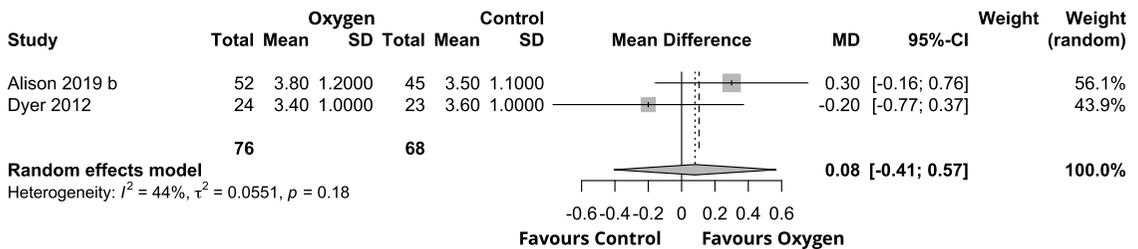


図 28 安静時低酸素血症なし、リハビリ時の酸素吸入、呼吸困難による支障（CRQ dyspnea domain）



件^{1,5,7,9,11,14,25,28,35}が含まれる。酸素の呼吸困難に対する直接的な効果ではなく、呼吸リハビリテーションを介した間接的な効果をみている研究ということになる。対象疾患はすべて COPD であった。

■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

呼吸困難の緩和を検証した研究は 6 件^{1,11,14,25,28,35}が同定された。酸素または空気吸入下で呼吸リハビリテーションを 6～10 週間行った後に、呼吸困難を評価したが、いずれの研究でも 2 群間で有意差を認めなかった。

呼吸困難を運動負荷時の修正 Borg スケールで評価した研究は 5 件^{1,14,25,28,35}あった。必要なデータが提示されている 4 件^{1,14,25,35}を統合したところ、平均差 0.16 (95% CI -0.75-1.06) で、酸素と対照との間に有意差を認めなかった。異質性は $I^2 = 52\%$, $p = 0.10$ であった (図 27)。1 件²⁸の研究でも酸素と対照との間に有意差を認めなかったが、結果が中央値で提示されていたため統合はできなかった。

呼吸困難を CRQ の dyspnea domain で評価した 2 件^{1,11}を統合したところ、平均差 0.08 (95% CI -0.41-0.57) で、酸素と対照との間に有意差を認めなかった。異質性は $I^2 = 44\%$, $p = 0.18$ であった (図 28)。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした研究は 6 件のうち 4 件^{1,11,28,35}であった。4 件のいずれにおいても酸素と対照との間に有意差を認めなかった。4 件のうち呼吸困難を運動負荷時の修正 Borg スケールで評価した 2 件^{1,35}を統合したところ、標準化平均差 -0.42 (95% CI -1.03-0.18) で、酸素と対照との間に有意差を認めなかった。異質性は $I^2 = 0\%$, $p = 0.89$ であった (図 29)。

労作によっても酸素飽和度が保たれる患者を対象とした研究は 6 件のうち 1 件²⁵で、酸素と空気との間に有意差を認めなかった (図 27)。

図 29 安静時低酸素血症なし，労作による酸素飽和度の低下あり，リハビリ時の酸素吸入，運動負荷時の呼吸困難（修正 Borg スケール）

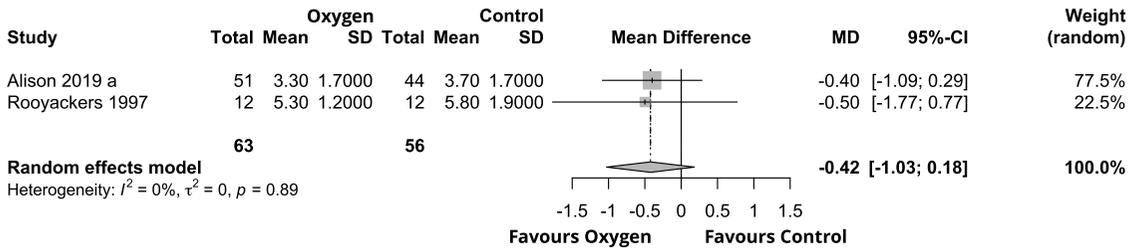


図 30 安静時低酸素血症なし，リハビリ時の酸素吸入，運動耐容能（歩行距離）

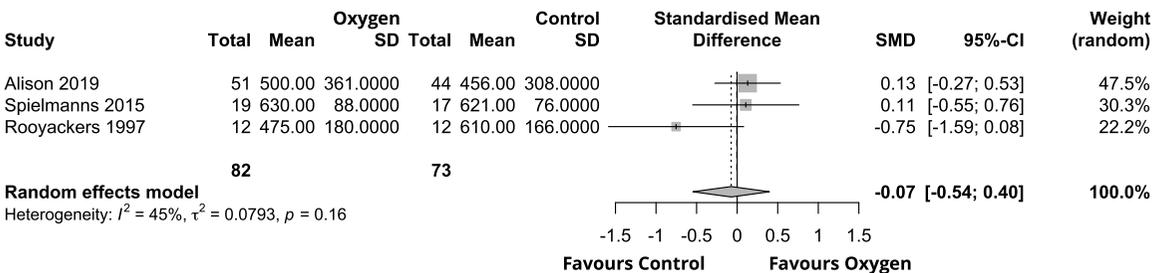
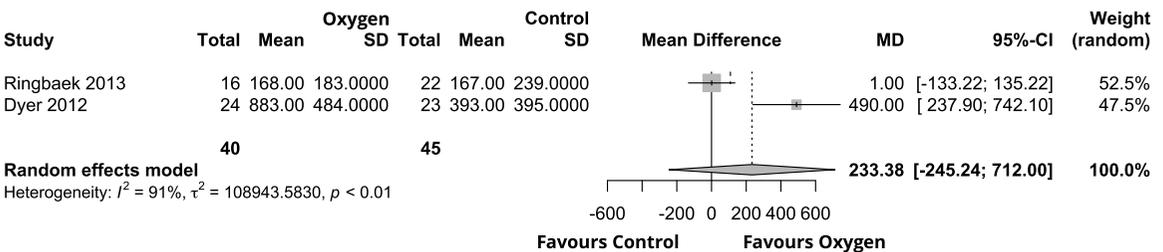


図 31 安静時低酸素血症なし，リハビリ時の酸素吸入，運動耐容能（歩行距離，介入前後の変化）



■ アウトカム 2：運動耐容能の向上

運動耐容能を検証した研究は 9 件^{1,5,7,9,11,14,25,28,35}が同定された。いずれの研究でも酸素吸入の有無にかかわらず運動耐容能はリハビリテーションにより改善したが、酸素吸入による上乘せ効果が認められたのは 2 件^{5,11}であった。ただしそのうちの 1 件¹¹は、酸素吸入でシャトルウォーキングテストが改善する患者を対象としており、患者選択の段階でのバイアスが懸念される。

6 分間歩行距離またはシャトルウォーキングテストの歩行距離をアウトカムとする研究は 6 件あった。必要なデータが提示されている 3 件^{1,7,35}を統合したところ、標準化平均差 -0.07 (95%CI -0.54-0.40) で、酸素と対照との間に歩行距離の有意差は認めなかった。異質性は $I^2 = 45\%$, $p = 0.16$ であった (図 30)。2 件^{9,11}はシャトルウォーキングテストの歩行距離の介入前後の差が提示されており、平均差 233 m (95%CI -245-712) で、酸素と対照との間に有意差は認めなかった。異質性は $I^2 = 91\%$, $p < 0.01$ であった (図 31)。1 件²⁸では酸素と空気との間で歩行距離の有意差は認めず、中央値のみの提示のため統合できなかった。

図 32 安静時低酸素血症なし，リハビリ時の酸素吸入，運動耐容能（最大運動能力）

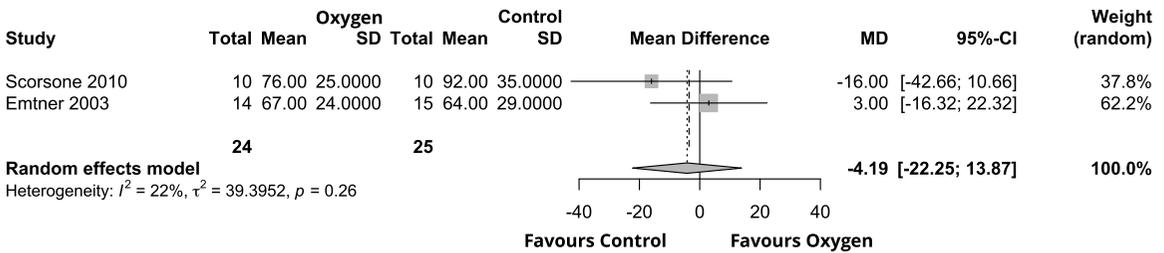


図 33 安静時低酸素血症なし，リハビリ時の酸素吸入，運動耐容能（最大運動能力，介入前後の差）

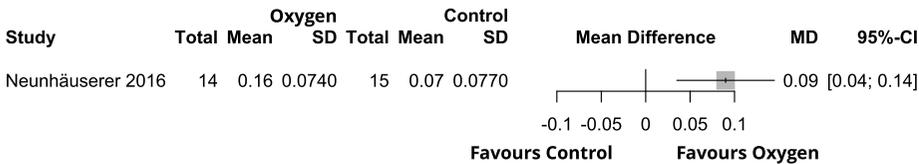
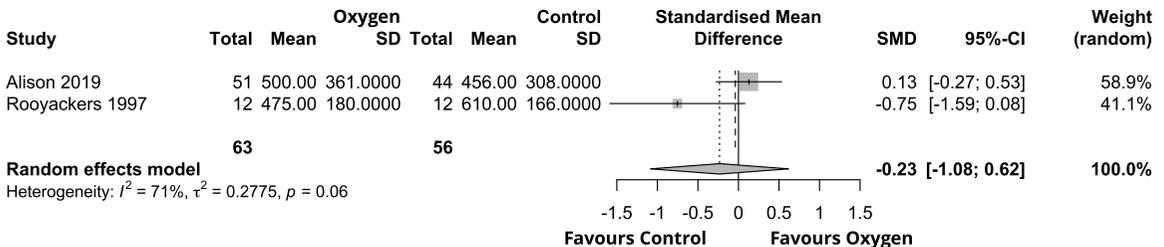


図 34 安静時低酸素血症なし，労作による酸素飽和度の低下あり，リハビリ時の酸素吸入，運動耐容能（歩行距離）



漸増負荷試験の最大運動能力（peak exercise capacity）をアウトカムとしている研究が3件あった。必要なデータが提示されている2件^{14,25)}を統合したところ、平均差 -4.19 W（95%CI $-22.25-13.87$ ）で、酸素と対照との間で歩行距離の有意差は認めなかった。異質性は $I^2=22\%$ ， $p=0.26$ であった（図 32）。1件⁵⁾は介入前後の差が提示されており、酸素吸入による上乗せ効果が認められた（ $p=0.001$ ）（図 33）。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした研究は9件のうち5件^{1,9,11,28,35)}であった。5件のうち1件¹¹⁾において酸素吸入による上乗せ効果が認められ、残る4件では酸素と空気との間に有意差を認めなかった。5件のうち2件^{1,35)}を統合したところ、標準化平均差 -0.23 （95%CI $-1.08-0.62$ ）で、酸素と空気との間に有意差を認めなかった。異質性は $I^2=71\%$ ， $p=0.06$ であった（図 34）。

労作によっても酸素飽和度が保たれる患者を対象とした研究は9件のうち2件^{7,25)}であった。2件のいずれにおいても酸素と空気との間に有意差は認めなかった。2件は評価指標が異なるため統合はできなかった。

図 35 安静時低酸素血症なし，リハビリ時の酸素吸入，QOL（CRQ total）

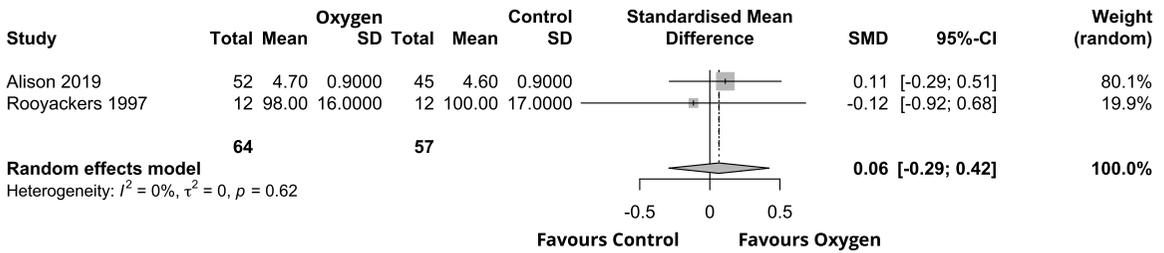
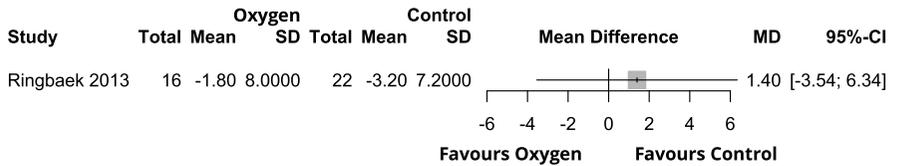


図 36 安静時低酸素血症なし，リハビリ時の酸素吸入，QOL（SGRQ，介入前後の変化）



アウトカム 3：QOL の向上

QOL を検証した研究は 6 件^{1,7,9,11,25,35)}あった。いずれにおいても酸素と対照との間に有意差を認めなかった。

QOL を CRQ で評価した研究は 4 件あった。必要なデータが提示されている 2 件^{1,35)}を統合したところ、標準化平均差 0.06 (95%CI -0.29-0.42) で、酸素と対照との間に有意差を認めなかった。異質性の $I^2=0\%$, $p=0.62$ であった (図 35)。2 件^{11,25)}の研究は標準偏差が不明のため統合できなかった。

QOL を SGRQ で評価した 1 件⁹⁾を統合したところ、酸素と対照との間に有意差を認めなかった (図 36)。

QOL を SF-36 で評価した 1 件⁷⁾では、酸素と対照との間に有意差を認めず、グラフのみの提示で数値が不明のため統合できなかった。

労作により酸素飽和度が低下する患者を対象とした研究は 6 件のうち 4 件^{1,9,11,35)}であった。4 件のいずれにおいても酸素と空気との間に有意差は認めなかった。統合できたのは 3 件^{1,9,35)}で結果は図 34 および図 35 に示す通りである。

労作によっても酸素飽和度が保たれる患者を対象とした研究は 6 件のうち 2 件^{7,25)}であった。2 件のいずれにおいても酸素と空気との間に有意差は認めなかった。データ不足のために統合はできなかった。

アウトカム 4：意識障害・傾眠

このアウトカムを検証した研究は同定できなかった。

アウトカム 5：不快感

不快感を検証した研究は 1 件が同定された。Dyer ら (2012)¹¹⁾の研究で、酸素吸入群の 69%は持ち運びの困難さ、恥ずかしさなどの理由でトレーニング以外では酸素を使用しなかった。他の研究では不快感の検証はされていなかった。

* *

以上より、これまでの研究では、低酸素血症のない患者に対して酸素吸入下で負荷を上げて呼吸リハビリテーションを行った場合に、空気吸入下で行った場合と比較して呼吸困難を緩和する効果は確認できず、行わない方向での推奨とした。ただし、労作により酸素飽和度が低下する患者に限ると酸素吸入で呼吸困難が緩和する傾向が認められ、また一部の報告では酸素吸入で運動耐容能が改善する可能性も残る。一方で、酸素吸入による不快感の報告もあるため、益と害は拮抗していると判断し、推奨度は「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、9件の無作為比較試験があったが、エビデンスの確実性を下げる要素として、対象疾患がCOPDのみ（非直接性）、運動耐容能においては結果のばらつきを認める（非一貫性）、個々の研究のサンプルサイズは小さい（不精確性）、を認めるため、エビデンスの確実性は「中程度」と判定した。

したがって本ガイドラインでは、安静時低酸素血症がない、または軽度にとどまるが呼吸困難を有する進行性疾患患者において、呼吸リハビリテーションの負荷を上げるための酸素吸入は、行わないことを提案する。

【文 献】

- 1) Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802429
- 2) Visca D, Mori L, Tsipouri V, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 759-70
- 3) Dowman LM, McDonald CF, Bozinovski S, et al. Greater endurance capacity and improved dyspnoea with acute oxygen supplementation in idiopathic pulmonary fibrosis patients without resting hypoxaemia. *Respirology* 2017; 22: 957-64
- 4) Jarosch I, Gloeckl R, Damm E, et al. Short-term effects of supplemental oxygen on 6-min walk test outcomes in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, single-blind, crossover trial. *Chest* 2017; 151: 795-803
- 5) Neunhäuserer D, Steidle-Kloc E, Weiss G, et al. Supplemental oxygen during high-intensity eExercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2016; 129: 1185-93
- 6) Clark AL, Johnson M, Fairhurst C, et al. Does home oxygen therapy (HOT) in addition to standard care reduce disease severity and improve symptoms in people with chronic heart failure? A randomised trial of home oxygen therapy for patients with chronic heart failure. *Health Technol Assess* 2015; 19: 1-120
- 7) Spielmanns M, Fuchs-Bergsma C, Winkler A, et al. Effects of oxygen supply during training on subjects with COPD who are normoxemic at rest and during exercise: a blinded randomized controlled trial. *Respir Care* 2015; 60: 540-8
- 8) Nishiyama O, Miyajima H, Fukai Y, et al. Effect of ambulatory oxygen on exertional dyspnea in IPF patients without resting hypoxemia. *Respir Med* 2013; 107: 1241-6
- 9) Ringbaek T, Martinez G, Lange P. The long-term effect of ambulatory oxygen in normoxaemic COPD patients: a randomised study. *Chron Respir Dis* 2013; 10: 77-84
- 10) Bruni GI, Gigliotti F, Binazzi B, et al. Dyspnea, chest wall hyperinflation, and rib cage distortion in exercising patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 1049-56
- 11) Dyer F, Callaghan J, Cheema K, et al. Ambulatory oxygen improves the effectiveness of pulmonary rehabilitation in selected patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2012; 9: 83-91
- 12) O'Driscoll BR, Neill J, Pulakal S, et al. A crossover study of short burst oxygen therapy (SBOT) for the relief of exercise-induced breathlessness in severe COPD. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 23
- 13) Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory

- oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2011; 66: 32-7
- 14) Scorsone D, Bartolini S, Saporiti R, et al. Does a low-density gas mixture or oxygen supplementation improve exercise training in COPD? *Chest* 2010; 138: 1133-9
 - 15) 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(9743): 784-93
 - 16) Héraud N, Préfaut C, Durand F, et al. Does correction of exercise-induced desaturation by O₂ always improve exercise tolerance in COPD? A preliminary study. *Respir Med* 2008; 102: 1276-86
 - 17) Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63: 72-7
 - 18) Marciniuk DD, Butcher SJ, Reid JK, et al. The effects of helium-hyperoxia on 6-min walking distance in COPD: a randomized, controlled trial. *Chest*. 2007; 131: 1659-65
 - 19) Peters MM, Webb KA, O'Donnell DE. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD. *Thorax* 2006; 61: 559-67
 - 20) Eaton T, Fergusson W, Kolbe J, et al. Short-burst oxygen therapy for COPD patients: a 6-month randomised, controlled study. *Eur Respir J* 2006; 27: 697-704
 - 21) Laude EA, Duffy NC, Baveystock C, et al. The effect of helium and oxygen on exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 865-70
 - 22) Haidl P, Clement C, Wiese C, et al. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration* 2004; 71: 342-7
 - 23) Stevenson NJ, Calverley PM. Effect of oxygen on recovery from maximal exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004; 59: 668-72
 - 24) 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
 - 25) Emtner M, Porszasz J, Burns M, et al. Benefits of supplemental oxygen in exercise training in nonhypoxemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1034-42
 - 26) 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
 - 27) Eaton T, Garrett JE, Young P, et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomised controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 306-12
 - 28) Wadell K, Henriksson-Larsén K, Lundgren R. Physical training with and without oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced hypoxaemia. *J Rehabil Med* 2001; 33: 200-5
 - 29) Jolly EC, Di Boscio V, Aguirre L, et al. Effects of supplemental oxygen during activity in patients with advanced COPD without severe resting hypoxemia. *Chest* 2001; 120: 437-43
 - 30) Maltais F, Simon M, Jobin J, et al. Effects of oxygen on lower limb blood flow and O₂ uptake during exercise in COPD. *Med Sci Sport Exerc* 2001; 33: 916-22
 - 31) Somfay A, Porszasz J, Lee SM, et al. Dose-response effect of oxygen on hyperinflation and exercise endurance in nonhypoxaemic COPD patients. *Eur Respir J* 2001; 18: 77-84
 - 32) Matsuzawa Y, Kubo K, Fujimoto K, et al. Acute effects of oxygen on dyspnea and exercise tolerance in patients with pulmonary emphysema with only mild exercise-induced oxyhemoglobin desaturation. [Japanese]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000; 38: 831-5
 - 33) Killen JW, Corris PA. A pragmatic assessment of the placement of oxygen when given for exercise induced dyspnoea. *Thorax* 2000; 55: 544-6
 - 34) Knebel AR, Bentz E, Barnes P. Dyspnea management in alpha-1 antitrypsin deficiency: effect of oxygen administration. *Nurs Res* 2000; 49: 333-8
 - 35) Rooyackers JM, Dekhuijzen PN, Van Herwaarden CL, et al. Training with supplemental oxygen in patients with COPD and hypoxaemia at peak exercise. *Eur Respir J* 1997; 10: 1278-84
 - 36) McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, et al. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1616-9
 - 37) Ishimine A, Saito H, Nishimura M, et al. Effect of supplemental oxygen on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and an arterial oxygen tension over 60 Torr. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi Japanese J Thorac Dis*. 1995; 33: 510-9

- 38) Dean NC, Brown JK, Himelman RB, et al. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 941-5
- 39) Restrick LJ, Davies SW, Noone L, et al. Ambulatory oxygen in chronic heart failure. *Lancet* 1992; 340(8829): 1192-3

臨床疑問

2

低酸素血症があり呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、高流量鼻カニューラ酸素療法 (high flow nasal cannula oxygen ; HFNC) を行うことは呼吸困難の緩和に有用か？

推奨

低酸素血症があり呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、通常の酸素療法で改善が得られない場合に、高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) を行うことを提案する。

推奨の強さ：2 (弱い推奨)

エビデンスの確実性：C (低い)

2C (弱い推奨, エビデンスの確実性は低い)

解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、QOL の向上、不快感、皮膚障害を設定した。

本臨床疑問に関する臨床研究として、無作為化比較試験 6 件が同定された。

原疾患が慢性疾患であっても、治療介入により回復が期待できる急性の病態 (例：COPD の急性増悪) を対象とした研究は採択しなかった。

■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

呼吸困難の緩和を検証する研究は 6 件が同定された。

短時間の高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) の使用による効果を検証した研究が 2 件あった。

Ruangsomboon ら (2020)¹⁾は、挿管を拒否する 48 名の終末期呼吸不全患者を対象として、HFNC と通常の酸素吸入を行い、修正 Borg スケールにより呼吸困難を評価し比較するクロスオーバー試験を行った。吸入 60 分後の呼吸困難は通常の酸素吸入に比べて HFNC で有意に改善した (2 群の平均差 2.0, 95%CI 1.4-2.6) (図 1)。

Fraser ら (2016)²⁾は、長期酸素療法を受けている COPD 患者 30 名を対象として、20 分間の HFNC または通常の鼻カニューラによる酸素投与をクロスオーバーで行い、種々の呼吸パラメーターに与える影響を検討した。副次評価項目として呼吸困難を NRS で評価し、HFNC よりも通常の酸素のほうが呼吸困難の程度が軽かった ($p < 0.001$)。中央値のため統合はできなかった。

長期間の HFNC の使用による効果を検証した研究が 2 件あった。

Nagata ら (2018)³⁾は、長期酸素療法を受けている COPD 患者 30 名を対象として、日中の長期酸素療法に加えて睡眠時に一日あたり 4 時間以上の HFNC を 6 週間続ける群と長期酸素療法のみ行う群とを比較するクロスオーバー試験を行った。副次評価項目として呼吸困難を修正 MRC スケールで評価したが 2 群間で差を認めなかった ($p = 0.32$)。2 群間の差のみの記載のため統合はできなかった。

Storgaard ら (2018)⁴⁾は、長期酸素療法を受けている COPD 患者 200 名を、通常

図1 短時間の HFNC, 安静時の呼吸困難 (修正 Borg スケール)

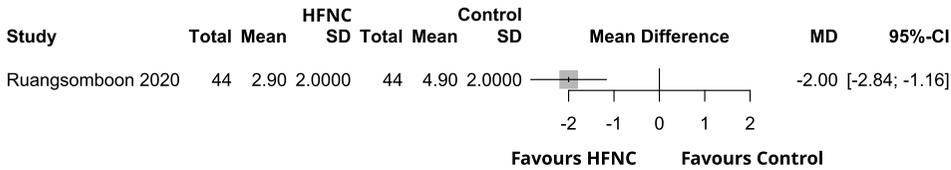


図2 運動負荷時の HFNC, 運動負荷時の呼吸困難 (修正 Borg スケール)



のケアに加えて HFNC を追加する群としない群に振り分けて 12 カ月追跡し, 急性増悪回数を主要評価項目として比較した。HFNC は夜間に 1 日 8 時間以上使用するよう推奨されたが, 使用するタイミングや時間について制限はされなかった。副次評価項目として呼吸困難を修正 MRC スケールで評価し, HFNC 群では 1 カ月以降に対照と比較して有意な改善を認めた(1 カ月で $p=0.001$, 3 カ月以降は $p<0.001$)。グラフのみで数値の記載がなかったため統合はできなかった。

運動負荷により誘発される呼吸困難に対する効果を検証した研究が 2 件あった。

Suzuki ら (2020)⁵⁾ は, 20 名の線維化性間質性肺疾患 (fibrotic interstitial lung disease ; FILD) を対象として, HFNC またはベンチュリーマスクにより酸素を投与しながら高強度定常運動負荷試験 (high intensity constant work-rate endurance test ; CWRET) を行い, 運動持続時間を比較するクロスオーバー試験を行った。副次評価項目として運動負荷後の呼吸困難を修正 Borg スケールで評価したが, 両群で差を認めなかった ($p=0.955$) (図 2)。

Cirio ら (2016)⁶⁾ は, COPD 患者 12 名を対象として, エルゴメーターによる症候限界性定常運動負荷試験 (symptom-limited constant-load test) を行い, HFNC がベンチュリーマスクによる酸素投与と比較して運動耐容能を改善するかを検討するクロスオーバー試験を行った。副次評価項目として呼吸困難を修正 Borg スケールで評価したところ, HFNC は酸素投与と比較して有意に呼吸困難の程度が軽かった ($p=0.002$)。グラフのみで数値の記載がなかったため統合はできなかった。

上記の通り, 6 件のうち 3 件では HFNC で呼吸困難が改善^{1,4,6)}, 2 件では差がなく^{3,5)}, 1 件では通常の酸素のほうが改善した²⁾。

■ アウトカム 2 : QOL の向上

QOL の向上を検証する研究は 2 件が同定された。

Nagata ら (2018)³⁾ の試験の主要評価項目は St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) による QOL であったが, 長期酸素療法群と比較して HFNC 群で有意に改善していた (2 群の平均差 7.8, 95%CI 3.7-11.9)。2 群間の差のみの記載のため統合はできなかった。

図3 運動負荷時の HFNC, 不快感 (NRS)



Storgaard ら (2018)⁴⁾は、SGRQ で QOL を評価したところ、HFNC 群で 6 カ月目 (p=0.002), 12 カ月目 (p=0.033) に有意に改善していた。グラフのみで数値の記載がなかったため統合はできなかった。

上記の通り、長期間の効果を検証した 2 件の研究のいずれにおいても、QOL は HFNC 使用で対照と比較して有意に改善していた。

■ アウトカム 3：不快感

不快感に関して 4 件の研究で記載があった。

Ruangsomboon ら (2020)¹⁾の試験では、48 名のうち 2 名が HFNC に耐えられずに脱落し、2 名が不快感、5 名が熱感を訴えた。酸素投与による不快感については記載がなかった。

Fraser ら (2016)²⁾は、デバイスの不快感を NRS で評価し、HFNC より通常の鼻カニューラによる酸素投与のほうが快適であったと述べている。しかしながら論文に示されている数値は逆に通常の酸素のほうが高く (NRS が高いほうが不快)、信頼性が著しく損なわれている。

Nagata ら (2018)³⁾は、HFNC を受けた 29 名のうち盗汗 4 名、鼻汁 1 名、不眠 1 名の有害事象があったと報告している。長期酸素療法では 1 名で有害事象があったが酸素とは関連がないと判定している。

Suzuki ら (2020)⁵⁾は、不快感を NRS で評価し、HFNC のほうが強い傾向であったがマスクによる酸素と有意差はなかった (p=0.067) (図 3)。

以上、4 件のいずれにおいても HFNC のほうが通常の酸素よりも不快感は強かった。

■ アウトカム 4：皮膚障害

Nagata ら (2018)³⁾の試験 1 件のみで記載があった。HFNC を受けた 29 名のうち 1 名で発赤がみられた。長期酸素療法では皮膚潰瘍が 1 名あったが酸素とは関連がなかった。

以上より、これまでの研究では、低酸素血症があり呼吸困難を有する進行性疾患患者において、高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) が通常の酸素療法と比較して呼吸困難を緩和する明確なエビデンスは得られていないが、長期間使用の効果を検討した複数の研究で QOL の改善が示されており、HFNC を行う有用性はあると判断した。一方、負のアウトカムである不快感は HFNC で強いという報告が多く、今回はアウトカムとしなかったが、費用 (大量の酸素、ディスプレイ部分)、低い普及率といった欠点もあり、益と害の差は拮抗していると考え、推奨度は

「弱い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、無作為化比較試験が6件あったが、エビデンスの確実性を下げる要素として、HFNCというデバイスの特性から盲検化を行うことができない（バイアスリスク）、6件の研究で結果が一致しなかった（非一貫性）、労作時における使用の効果を検証した研究が2件含まれており実臨床での使用法と乖離がある（非直接性）、が認められるため、エビデンスの確実性は「低い」とした。

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進行性疾患患者に対して、通常の酸素療法で改善が得られない場合に、高流量鼻カニューラ酸素療法（HFNC）を行うことを提案する。ただし使用する期間やタイミングは個々の症例で検討する必要がある。

【文 献】

- 1) Ruangsomboon O, Dorongthom T, Chakorn T, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in relieving dyspnea in emergency palliative patients with do-not-intubate status: a randomized crossover study. *Ann Emerg Med* 2020; 75: 615-26
- 2) Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, et al. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71: 759-61
- 3) Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary high-flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. A multicenter randomized crossover trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15: 432-9
- 4) Storgaard LH, Hockey HU, Laursen BS, et al. Long-term effects of oxygen-enriched high-flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1195-205
- 5) Suzuki A, Ando M, Kimura T, et al. The impact of high-flow nasal cannula oxygen therapy on exercise capacity in fibrotic interstitial lung disease: a proof-of-concept randomized controlled crossover trial. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 51
- 6) Cirio S, Piran M, Vitacca M, et al. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation. *Respir Med* 2016; 118: 128-32

臨床疑問

3

呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、送風療法（顔への送風）を行うことは有用か？

推 奨

呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、送風療法を行うことを推奨する。

推奨の強さ：1（強い推奨）

エビデンスの確実性：B（中程度）

1B（強い推奨，エビデンスの確実性は中程度）

解説

本臨床疑問ではアウトカムとして、呼吸困難の緩和、安心感・自己効力感、不快感を設定した。

■ アウトカム 1：呼吸困難の緩和

「呼吸困難の緩和」に関する臨床研究として、無作為化比較試験 10 件が同定された。

Bausewein ら (2010)¹⁾は、呼吸困難を有する進行がんまたは COPD の stage 3/4 (GOLD 分類) の患者 70 名を、手持ち型の扇風機を用いた送風療法を行う群と、「breathe easy」と記載されたプラスチック製のリストバンドを装着する群に無作為に割り付け、呼吸困難の変化を Borg スケールを用いて評価した。試験開始 2 カ月後の呼吸困難は、両群間で有意差を認めなかった ($p=0.90$)。

Galbraith ら (2010)²⁾は、難治性の呼吸困難を有する (Dyspnea Exertion Scale : DES \geq 2) 患者 50 名を、手持ち型の扇風機を用いて先に顔に 5 分間送風 (送風療法) し 10 分間の回復期間 (ウォッシュアウトタイム) の後、下肢に 5 分間送風する群と、先に下肢に 5 分間送風する群に無作為に割り付け、10 分間の回復期間の後、反対の介入を受けるクロスオーバーデザインにて呼吸困難の変化を VAS を用いて評価した。しかし、介入の持ち越し効果 (キャリーオーバー) がみられたことから、第 1 期の介入データを用いた結果を報告している。5 分間の介入後、顔に送風した群は下肢に送風した群と比較して、呼吸困難は有意に改善した ($p=0.003$)。

Marchetti ら (2015)³⁾は、COPD 患者 10 名を、サイクルエルゴメーターによる運動負荷時に、家庭用扇風機を用いて先に顔に送風 (送風療法) する群と、先に下肢に送風する群に無作為に割り付け、1 週間以上の回復期間の後、反対の介入を受けるクロスオーバーデザインにて呼吸困難の変化を Borg スケールを用いて評価した。サイクルエルゴメーターにおける最大運動時の呼吸困難は、顔に送風した群は下肢に送風した群と比較して有意に低かった ($p=0.03$)。

Johnson ら (2016)⁴⁾は、難治性の呼吸困難を有する (MRC スケール \geq 3) 患者 49 名を、手持ち型の扇風機を用いた送風療法と運動指導を行う群と、運動指導のみを行う群に無作為に割り付け、呼吸困難の変化を NRS を用いて評価した。試験開始 4 週間後の呼吸困難は、両群で有意差を認めなかった ($p=0.853$)。

Puspawati ら (2017)⁵⁾は、呼吸困難を有する (Borg スケール 1~6) 肺がん患者 21 名を、手持ち型の扇風機を用いて先に送風療法と腹式呼吸を 5 分間行う群と、先に腹式呼吸のみを 5 分間行う群に無作為に割り付け、1 時間の回復期間の後、反対の介入を受けるクロスオーバーデザインにて呼吸困難の変化を Borg スケールを用いて評価した。5 分間の介入後、送風療法と腹式呼吸を行う群は腹式呼吸のみを行う群と比較して、呼吸困難は有意に改善した ($p=0.003$)。

Wong ら (2017)⁶⁾は、呼吸困難を有する (NRS ≥ 3) 進行がん患者 30 名を、卓上型扇風機を用いた送風療法を 5 分間行う群と、介護者が 5 分間付き添う群に無作為に割り付け、呼吸困難の変化を NRS を用いて比較した。5 分間の介入後、送風療法を行う群は介護者が 5 分間付き添う群と比較して、呼吸困難は有意に改善した ($p=0.001$)。

Kako ら (2018)⁷⁾は、呼吸困難を有する (NRS ≥ 3) 進行がん患者 40 名を、据え置き型扇風機を用いて顔に 5 分間送風 (送風療法) する群と、下肢に 5 分間送風する群に無作為に割り付け、呼吸困難の変化を NRS を用いて比較した。5 分間の介入後、顔に送風する群は下肢に送風する群と比較して、呼吸困難は有意に改善した ($p<0.001$)。

Swan ら (2019)^{8,9)}は、呼吸困難を有する (MRC スケール ≥ 3) 呼吸器外来通院中の患者 40 名を、呼吸困難の自覚時に行う介入として、手持ち型の扇風機を用いた送風療法と運動の助言を行う群、運動の助言のみを行う群、送風療法と運動の助言と CH (Calming Hand*) を行う群、運動の助言と CH を行う群に無作為に割り付け、呼吸困難の変化を NRS を用いて評価した。なお、本研究では介入方法別に、①送風療法と運動の助言を行う群と、運動の助言のみを行う群⁸⁾、②送風療法と運動の助言と CH を行う群と、運動の助言と CH を行う群⁹⁾に分類し、便宜上、2 件の無作為化比較試験としてカウントした。①について、各群の試験開始 4 週間後の呼吸困難は両群で減少傾向であったが、有意差検定は行われなかった。②について、各群の試験開始 4 週間後の呼吸困難は、送風療法と運動の助言と CH を行う群で増悪傾向、運動の助言と CH を行う群で減少傾向であったが、有意差検定は行われなかった。

Ting ら (2020)¹⁰⁾は、呼吸困難を有する (修正 Borg スケール ≥ 3) 進行がん患者 48 名を、据え置き型扇風機を用いて先に顔に 5 分間送風 (送風療法) する群と、先に下肢に 5 分間送風する群に無作為に割り付け、1 時間の回復期間の後、反対の介入を受けるクロスオーバーデザインにて呼吸困難の変化を修正 Borg スケールを用いて評価した。5 分間の介入後、顔に送風する群は下肢に送風する群と比較して、呼吸困難は有意に改善した ($p<0.0001$)。

呼吸困難に関して、10 件の無作為化比較試験のうち、5 件^{1,5-7,10)}について統合したところ、標準化平均差 -1.43 (95%CI -2.70 – -0.17) で、送風療法を行った群で有意に呼吸困難を緩和するという結果が得られた。異質性は $I^2=94\%$ 、 $p<0.0001$ であった (図 1)。5 件の研究を統合できなかった理由は、3 件²⁻⁴⁾が平均値の記載なし、2 件^{8,9)}が標準偏差の記載なし、であった。

* : Calming Hand

Calming Hand では、親指：Recognition (認知する)、人差し指：Sigh out (ため息をつく)、中指：Inhale gently (ゆっくりと息を吸う)、薬指：Exhale gently (ゆっくりと息を吐く)、小指：Stretch hand and then relax (手を伸ばしリラックスする) と、呼吸法をガイドするための役割をもたせる。実際には、呼吸困難や不安が出現または増強しそうな時に、親指から小指に向かって順にその指にガイドに従って呼吸を行っていく。

■ アウトカム 2：安心感・自己効力感

「安心感・自己効力感」に関する臨床研究として、無作為化比較試験 4 件が同定さ

図 1 呼吸困難の緩和

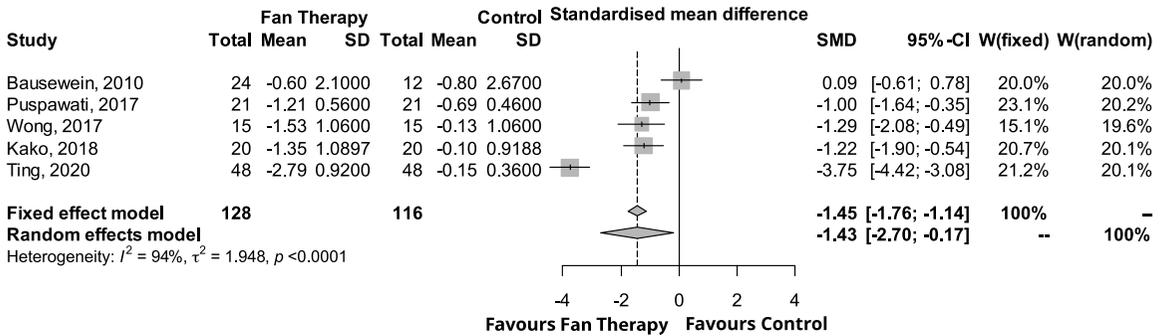
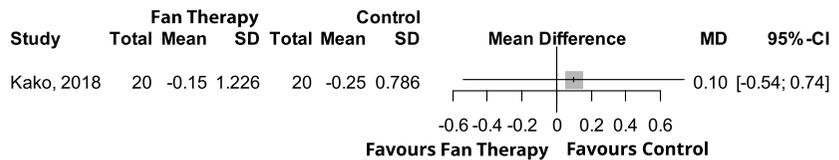


図 2 安心感・自己効力感（連続変数）



れた。

Bausewein ら (2010)¹⁾の試験では、各群の介入における安心感や自己効力感を含む前向きな感情について評価され、送風療法を行う群のほうが前向きな感情を報告する人数が多かったが、群間の有意差検定は行われなかった。

Kako ら (2018)⁷⁾の試験では、各群の介入における well-being が評価されたが、群間の有意差は認めなかった ($p = 0.76$)。

Swan ら (2019)^{8,9)}の試験では、①および②について、各群の介入における自己効力感が評価され、①については、両群で自己効力感低下傾向であったが、有意差検定は行われなかった。②については、送風療法と運動の助言と CH を行う群で増加傾向、運動の助言と CH を行う群で低下傾向であったが、有意差検定は行われなかった。

安心感・自己効力感に関して、4 件の無作為化比較試験のうち、3 件⁷⁻⁹⁾は連続変数を用いて評価された研究であったが、そのうち 2 件^{8,9)}は標準偏差の記載がなく、1 件⁷⁾のみを統合したところ、平均差 0.1 (95%CI -0.54-0.74) であった (図 2)。4 件の無作為化比較試験のうち、残り 1 件の無作為化比較試験¹⁾は、リスク人数を用いて評価された研究であり、統合したところ、リスク比 (RR) 2.19 (95%CI 0.87-5.48) であった (図 3)。

■ アウトカム 3：不快感

本臨床疑問におけるアウトカム「不快感」に関する臨床研究として、無作為化比較試験 3 件が同定された。

Bausewein ら (2010)¹⁾の試験では、各群の介入における不快感を含む後ろ向きな感情について評価され、送風療法を行う群のほうが後向きな感情を報告する人数が

図3 安心感・自己効力感 (二値変数)

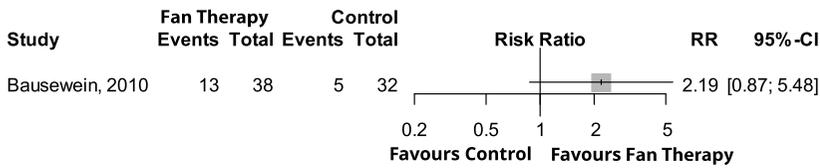
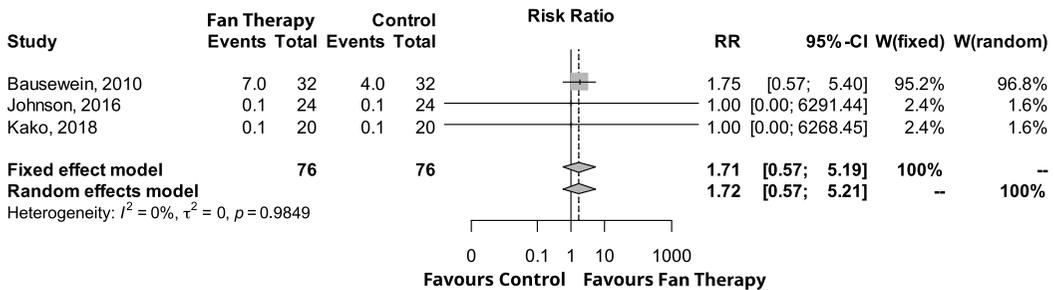


図4 不快感



多かったが、群間の有意差検定は行われなかった。

Johnson ら (2016)⁴⁾の試験では、各群の介入における不快感を含む有害事象について評価されたが、両群ともに有害事象はなかったと報告し、群間の有意差検定は行われなかった。

Kako ら (2018)⁷⁾の試験では、各群の介入における不快感を含む有害事象について評価されたが、両群ともに有害事象はなかったと報告し、群間の有意差検定は行われなかった。

不快感に関して、上記3件の無作為化比較試験について統合したところ、RR 1.72 (95%CI 0.57-5.21) で、両群間で有意差は得られなかった。異質性は $I^2 = 0\%$ 、 $p = 0.9849$ であった (図4)。

＊ ＊

以上より、送風療法 (顔への送風) による呼吸困難の緩和について、統合できた研究5件中4件が短期介入 (5分間) によるものであり、長期介入は1件であった。長期介入による明確なエビデンスは得られていないが、送風療法全体としては呼吸困難に対する有意な効果を認め、有用であると判断した。一方で、安心感・自己効力感については送風療法で有意な結果は認められなかった。また、不快感といった有害事象については有意差を認めず、害と益の差は比較的大きいと判断し、推奨度は「強い推奨」とした。エビデンスの確実性に関しては、単一施設による研究が多く、無作為化の詳細が読み取れない研究があり、介入の性質上盲検化が困難であることから、エビデンスの確実性を下げると判断し、エビデンスの確実性は「中程度」とした。

したがって、本ガイドラインでは、呼吸困難を有する進行性疾患患者に対して、送風療法を行うことを推奨する。

【文 献】

- 1) Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial. *BMC Palliat Care* 2010; 9: 22
- 2) Galbraith S, Fagan P, Perkins P, et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 831-8
- 3) Marchetti N, Lammi MR, Travaline JM, et al. Air current applied to the face improves exercise performance in patients with COPD. *Lung* 2015; 193: 725-31
- 4) Johnson MJ, Booth S, Currow DC, et al. A mixed-methods, randomized, controlled feasibility trial to inform the design of a phase III trial to test the effect of the handheld fan on physical activity and carer anxiety in patients with refractory breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2016; 51: 807-15
- 5) Puspawati NLPD, Sitorus R, Herawati T. Hand-held fan airflow stimulation relieves dyspnea in lung cancer patients. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2017; 4: 162-7
- 6) Wong SL, Leong SM, Chan CM, et al. The effect of using an electric fan on dyspnea in Chinese patients with terminal cancer. *Am J Hosp Palliat Care* 2017; 34: 42-6
- 7) Kako J, Morita T, Yamaguchi T, et al. Fan therapy is effective in relieving dyspnea in patients with terminally ill Cancer: a parallel-arm, randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2018; 56: 493-500
- 8) Swan F, English A, Allgar V, et al. The hand-held fan and the calming hand for people with chronic breathlessness: a feasibility trial (1). *J Pain Symptom Manage* 2019; 57: 1051-61
- 9) Swan F, English A, Allgar V, et al. The hand-held fan and the calming hand for people with chronic breathlessness: a feasibility trial (2). *J Pain Symptom Manage* 2019; 57: 1051-61
- 10) Ting FI, Estreller S, Strebel HMJ. The FAFA trial: a phase 2 randomized clinical trial on the effect of a fan blowing air on the face to relieve dyspnea in Filipino patients with terminal cancer. *Asian J Oncol* 2020; 6: 3-9