

Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours : a randomized feasibility trial.

Nava S, Ferrer M, Esquinas A, Scala R, Groff P, Cosentini R, Guido D,

Lin CH, Cuomo AM, Grassi M

Lancet Oncol. 2013 Mar ; 14 (3) : 219-27

【Background】

施行しうる限りの医療にも関わらず、多くの末期癌患者は、特に人生の最期に向かうにつれて呼吸困難感を経験する。我々は呼吸困難感の改善と必要なオピオイドの量に関して、酸素療法と比較して、Non-invasive mechanical ventilation (NIV)の容認性と効果に関して評価した。

【Methods】

イタリア、スペイン、台湾の 7 施設から固形腫瘍で急性呼吸不全をきたした予測される予後が 6 か月以内の患者を集め、ランダムに NIV 群 (Pressure Support Mode を使用し患者の要求とマスク装着の快適さに応じて使用する) と酸素投与群 (ベンチュリーマスクまたはリザーバーマスクを使用) に割り当てた。ランダム化にあたりコンピューターを使用し、患者の高二酸化炭素血症の状態 ($\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$ または $\text{PaCO}_2 \leq 45\text{mmHg}$)によって層別化し、治療の振り分けは封筒法で行った。両治療群の患者はそれぞれ Borg Scale による呼吸苦のスコアを減少させるために十分な量のモルヒネを皮下注射により投与した。Primary endpoint は緩和ケア目的で使用する NIV の容認性、酸素投与と比較して呼吸困難感とモルヒネの投与量を減少させる効果を評価することとした。解析は ITT 解析で行った。この臨床試験は ClinicalTrials.gov の NCT00533143 として登録されている。

選択基準

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比 < 250 であり、かつ呼吸困難感 (Borg scale ≥ 4)、呼吸促迫の兆候、呼吸数 $\geq 30\text{bpm}$ のいずれか 1 つを満たす症例。
- 自らの呼吸困難感を訴えられる意識レベルの症例 (Kelly score < 4)
- 予測される予後が 6 か月以内の症例 (McCabe score ≥ 3)

除外基準

- ・ 心原性肺水腫や慢性肺疾患急性増悪などの可逆性の呼吸不全の症例
(これらの症例には NIV が有効という evidence がすでに存在する)
- ・ 治療を拒否される症例
- ・ 咳嗽反射が弱い症例
- ・ 焦燥の強い症例、非協力的な症例
- ・ マスクフィットを妨げる解剖学的異常を有する症例
- ・ コントロールされていない心筋虚血や不整脈を有する症例
- ・ 2 臓器以上の臓器不全を有する症例
- ・ 過去 2 週間以内にオピオイドを使用した症例
- ・ オピオイドに対する有害事象の既往がある症例
- ・ 薬物乱用の既往がある症例
- ・ 塩酸モルヒネの使用禁忌の症例 (急性腎不全、最近の頭部外傷など)

NIV trial

ランダム化の前に NIV を 5-10 分間試験的に装着する試験を行い、患者に試験に参加するか否かを決定してもらおう。

NIV therapy

- ・ 呼気終末陽圧(PEEP)は最初は 5cmH₂O に設定し、SaO₂ が 90%以上となるまで 1cmH₂O ずつ増加させる。
- ・ 吸気サポート圧 (PS) は最初は 10cmH₂O に設定し、患者が耐えうる範囲で呼吸苦を軽減可能な圧まで 2cmH₂O ずつ増加させる。
- ・ FiO₂ は SaO₂ が 90%以上になるレベルで設定する。
- ・ 呼吸回数は 12 回/分で設定し、トリガー感度を auto-trigger を避けうるレベルで調整する。

NIV 中止基準

- ・ 患者や家族の希望があった場合
- ・ 死が差し迫っている症例や昏睡状態の症例 (意識レベルが低下した症例)
- ・ 自発呼吸試験で 6 時間以上、呼吸苦が改善している症例

酸素療法

- ・ SaO₂ が 90%以上になるようにベンチュリーマスク (FiO₂<60%) またはリザーバーマスク (FiO₂≥60%) を用いて投与する。

モルヒネの投与方法

- ・ 皮下注射で Borg scale を少なくとも 1 点以上低下させる量を titration し、少なくとも 5 以下を達成する。
- ・ 初期投与量は 10mg とし、4 時間毎に呼吸苦の改善を得られるまで反復する。
- ・ 難治性の呼吸苦に対しては、投与量を 50% dose up する。
- ・ 治療開始 48 時間後の時点で呼吸苦が残存している症例においては、硫酸モルヒネ徐放製剤 20mg を経口投与する。

治療効果判定方法

- ・ 登録時、治療開始 1 時間後、24 時間後、48 時間後に「動脈血液ガス」、「呼吸数」、「分泌物の量」、「循環動態の指標（心拍数、血圧）」、「呼吸困難感のスコア(modified Borg scale : 0-10)」を評価。
- ・ 「NIV の容認性（5 段階）」、「モルヒネ使用量（最初の 48 時間の使用量、全入院期間中の使用量）」も評価した。

Outcome

- ・ Primary outcome : 呼吸困難感の変化と最初の 48 時間のモルヒネ使用量
- ・ Secondary outcome : 他の生理学的因子の変化、全生存率

統計解析

- ・ NIV 群において Borg scale を 1 点減少させることを期待し、検出力を 80%、有意水準を $p=0.05$ とすると必要なサンプルサイズは 200 であった。
- ・ 統計解析は『R (version 2.15.0)』を使用。

【Results】

Figure 1 「臨床試験プロファイル」

2008 年 1 月 15 日から 2011 年 3 月 9 日までに 441 人の患者をスクリーニングし、234 人がランダム化に適していると判断した。NIV trial の結果、34 人が同意されず、全 200 人(85%)が PaCO₂ の値により層別化し、ランダムに NIV 群と酸素投与群に割り当てられた。

Table 1 「患者背景」

ベースラインの患者背景は、NIV 群と酸素投与群でほぼ同等であった。

Table 2 「NIV と酸素療法有害事象」

11 人が NIV 群で治療を中断し、酸素療法群では治療を中断した症例は認めなかった。NIV 群で突然の呼吸停止を 1 例、酸素投与群で心筋梗塞を 1 例認めた。

<NIV 治療中止の理由 (n=11) >

- ・ 閉所恐怖症 : PaCO₂ ≤ 45mmHg で 1 人、PaCO₂ > 45mmHg で 2 人
- ・ 息苦しさ : PaCO₂ ≤ 45mmHg で 1 人、PaCO₂ > 45mmHg で 1 人
- ・ 不安感 : PaCO₂ ≤ 45mmHg で 1 人、PaCO₂ > 45mmHg で 1 人
- ・ 死が差し迫る感じ : PaCO₂ > 45mmHg で 1 人
- ・ プロトコールを理解していなかった : PaCO₂ > 45mmHg で 1 人
- ・ 家族の希望 : PaCO₂ ≤ 45mmHg で 2 人

※大半はマスク装着による息苦しさや不安感が原因であった。

Table 3、Figure 2 「Borg scale 改善率」

- ・ NIV 群での平均吸気サポート圧は 13.3 ± 3.4cmH₂O、平均 PEEP は 6.5 ± 2.6cmH₂O であった。
- ・ NIV のマスク形態は下記の通りであった。
 - Full face mask (cover the mouth and nose) : 74 人
 - Total face mask (cover the face, nose, and eyes) : 14 人
 - Nasal interface (cover only nose) : 11 人
- ・ NIV 群全体の Borg Scale 改善率の傾きは酸素投与群全体よりも有意に小さかった。[slope difference: -0.58 (-0.92 to 0.23); p=0.0012]
- ・ 高二酸化炭素血症群で、NIV 群の Borg Scale 改善率の傾きは酸素投与群よりも有意に小さかった。[slope difference: -0.94 (-1.42 to 0.46); p<0.0001]
- ・ 高二酸化炭素血症群で、NIV 群が酸素投与群よりも 1 点以上 Borg scale を改善する。[slope difference: -0.68 (-1.34 to -0.02); p=0.045]
- ・ 高二酸化炭素血症を認めない群では、NIV 群と酸素投与群において Borg scale の改善率に有意な差は認めなかった。[slope difference: -0.26 (-0.73 to 0.21); p=0.281]

Table 4 「モルヒネ使用量」

- ・ NIV 群は酸素投与群よりも使用したモルヒネが少ない傾向にあったが、高二酸化炭素血症とモルヒネ使用量との関連は認めなかった。(p=0.334)

Table 5 「生存率」

- NIV 群と酸素投与群において在院死亡率に有意差は認めなかった。
- 高二酸化炭素血症を有する患者において NIV 群はよりよい生存率が期待できる傾向にあった。高二酸化炭素血症を有さない患者群では有意差はなかった。
- 高二酸化炭素血症の有無における HR（死亡率）の変化は 0.30 ($p=0.011$)であり、治療と高二酸化炭素血症の間の相互作用が示唆された。

Table 6 「Secondary Outcome」

- NIV 群は酸素療法群に比較して、PaO₂、動脈血液ガス pH において有効な効果があり、酸素療法群は NIV 群よりも心拍数が低い傾向にあった。
- 高二酸化炭素血症がある群において、NIV 群は PaO₂、PaCO₂、pH、呼吸数がより良い傾向にあった。

【Discussion】

- NIV は酸素療法と比較して呼吸困難感を減少させるのに有効であり、またモルヒネ必要量も少ない結果であった。
- NIV のマスクの容認率が問題となる。そのため今回は試験前に NIV trial を施行してみたところ、容認率は比較的高い結果であった。
- 6 か月以内の死亡率は、高二酸化炭素血症群において、NIV 群の方が酸素療法群よりもより少ない結果であった。
- 呼吸困難感は呼吸筋の減弱による吸気負荷と強く関連しており、NIV はこれを軽減することができる。また肺胞でのガス交換効率も改善し得る。
- 呼吸筋疲労は急性の胸水貯留や発熱、敗血症、肺塞栓などで起こりうる。これを一時的にサポートすることで、再度サポートなしで呼吸可能な状態になる可能性がある。

Limitation

- 今回の試験は feasibility 試験であり、引き続き大規模臨床試験が必要である。
- コントロール群として、sham-ventilation が本来ならば必要であるが、様々な理由において真のコントロール群をおくのは困難である。
- NIV の使用は専門的な環境、例えば救急病棟や呼吸器病棟、集中治療室などに制限されており、今回の研究で得られた知見は、全ての腫瘍治療病棟や緩和ケア病棟において一般化できるものではないだろう。