

# Journal Club

## 重症COPDに対する在宅NIV

2017/8/22

東京ベイ・浦安市川医療センター

藤岡健人

# 本日の論文

JAMA | **Original Investigation**

## **Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation A Randomized Clinical Trial**

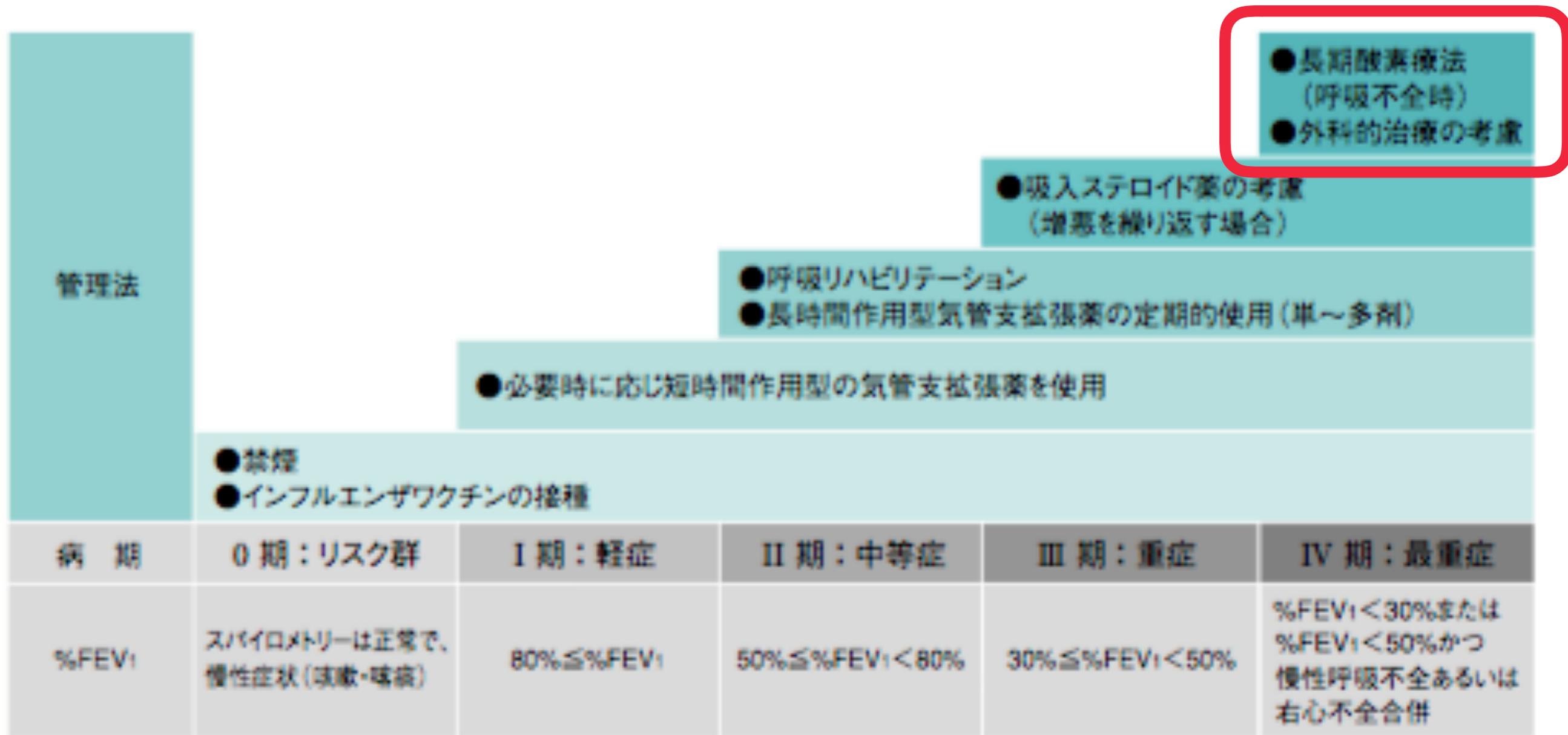
Patrick B. Murphy, PhD; Sunita Rehal, MSc; Gill Arbane, BSc (Hons); Stephen Bourke, PhD; Peter M. A. Calverley, PhD; Angela M. Crook, PhD; Lee Dowson, MD; Nicholas Duffy, MD; G. John Gibson, MD; Philip D. Hughes, MD; John R. Hurst, PhD; Keir E. Lewis, MD; Rahul Mukherjee, MD; Annabel Nickol, PhD; Nicholas Oscroft, MD; Maxime Patout, MD; Justin Pepperell, MD; Ian Smith, MD; John R. Stradling, PhD; Jadwiga A. Wedzicha, PhD; Michael I. Polkey, PhD; Mark W. Elliott, MD; Nicholas Hart, PhD

*JAMA.* 2017;317(21):2177-2186.

# 背景

COPD急性増悪後に  
低酸素血症や  
高二酸化炭素血症が  
遷延したら？

# 安定期COPDの管理



# COPDに対する在宅酸素療法

- ・ 1970年代に行われ、死亡率改善を示した  
2つのRCTをもとに推奨

Ann Intern Med 1980; 93: 391-8.

Lancet 1981; 1: 681-6.

- ・ 本邦における保険適応

空気吸入下で、安静時のPaO<sub>2</sub> 55mmHg以下、もしくはPaO<sub>2</sub> 60mmHg以下で睡眠時または運動負荷時に著しい低酸素血症をきたすもの

高二酸化炭素血症  
に対する介入は？

# COPDに対する在宅NIV

- ・ COPD急性増悪に対してはNIVが有効

[N Engl J Med.1995;333\(13\):817-822.](#)

[Lancet. 1993;341\(8860\):1555-1557.](#)

- ・ COPD急性増悪後の高二酸化炭素血症の遷延は、死亡率の上昇および早期の再入院と関連している

[Am J Respir Crit Care Med. 1996;154\(4 pt 1\): 959-967.](#)

[Thorax. 2011;66\(9\):825-826.](#)

[Thorax. 2004;59\(12\):1020-1025.](#)

- ・ 遷延する高二酸化炭素血症に対して、在宅NIVは有効なのか？

# COPDに対する在宅NIV

- ・ 生理学的には有効
- ・ 重症COPDで高二酸化炭素血症を合併する患者14名に対して検討したところ、夜間に在宅NIVを用いることで、日中のPaCO<sub>2</sub>の改善、睡眠の改善、QOLの改善が認められた

[Am J Respir Crit Care Med. 1995;152\(2\):538-544.](#)

- ・ 小規模のRCTでは、予後の改善は示せず

[Eur Respir J. 2002;20\(3\):529-538.](#)

[Thorax. 2009;64\(7\):561-566.](#)

# 効果があるとする多施設RCT

ドイツ、オーストリアの36施設

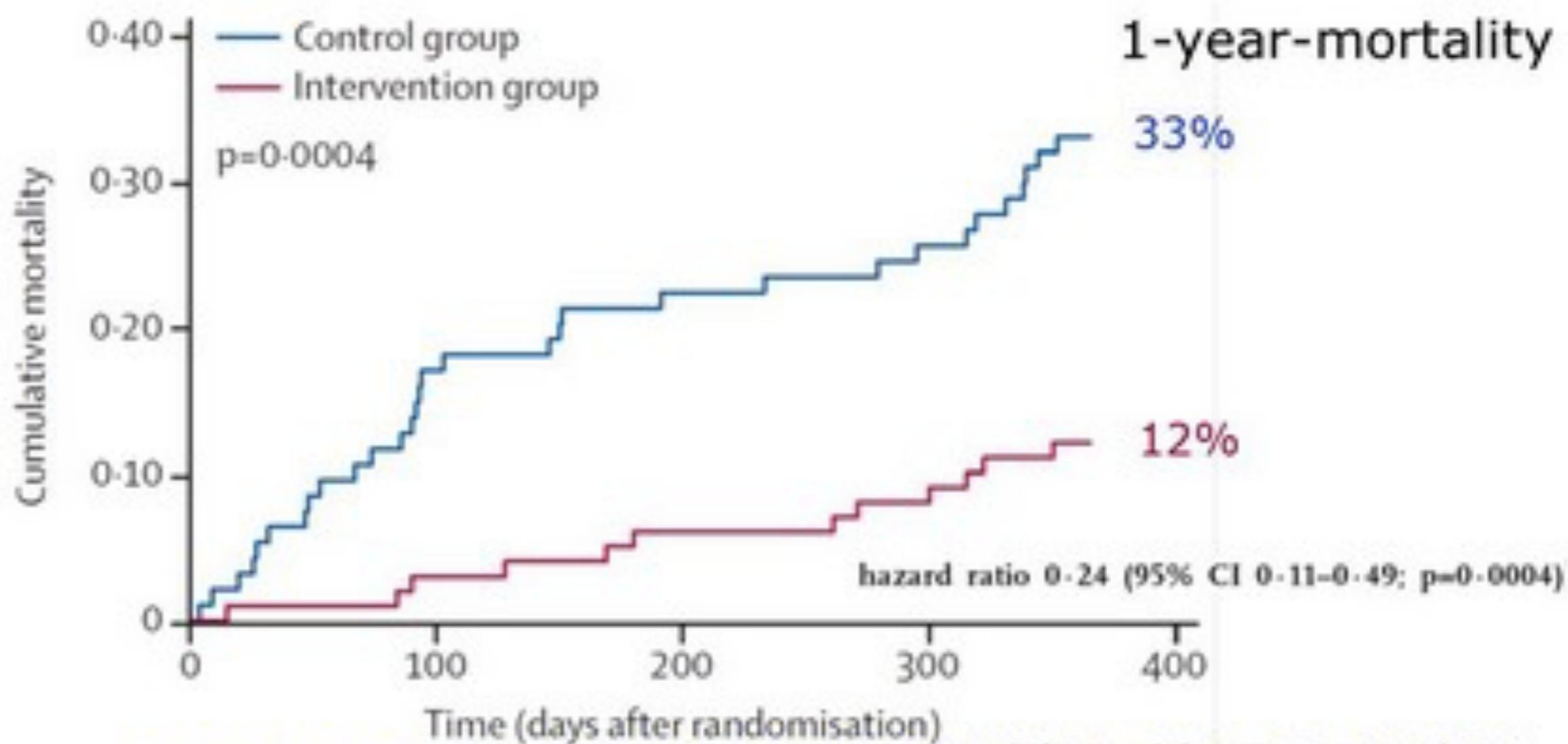
Articles

**Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial**

Lancet Respir Med. 2014 Sep;2(9):698-705.

<b>P</b>	GOLD stage 4の慢性期重症COPD PaCO <sub>2</sub> > 52mmHgの患者
<b>I</b>	NIV(夜間) (102名)
<b>C</b>	標準治療 (93名)
<b>O</b>	1年死亡率

# 結果



# 効果がないとするRCT RESCUE trial

Non-invasive ventilation

ORIGINAL ARTICLE

Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study

F M Struik,<sup>1,2</sup> R T M Sprooten,<sup>3</sup> H A M Kerstjens,<sup>1,2</sup> G Bladder,<sup>1</sup> M Zijnen,<sup>4</sup> J Asin,<sup>5</sup>  
N A M Cobben,<sup>3</sup> J M Vonk,<sup>2,6</sup> P J Wijkstra<sup>1,2</sup>

オランダの46施設で行われた多施設RCT

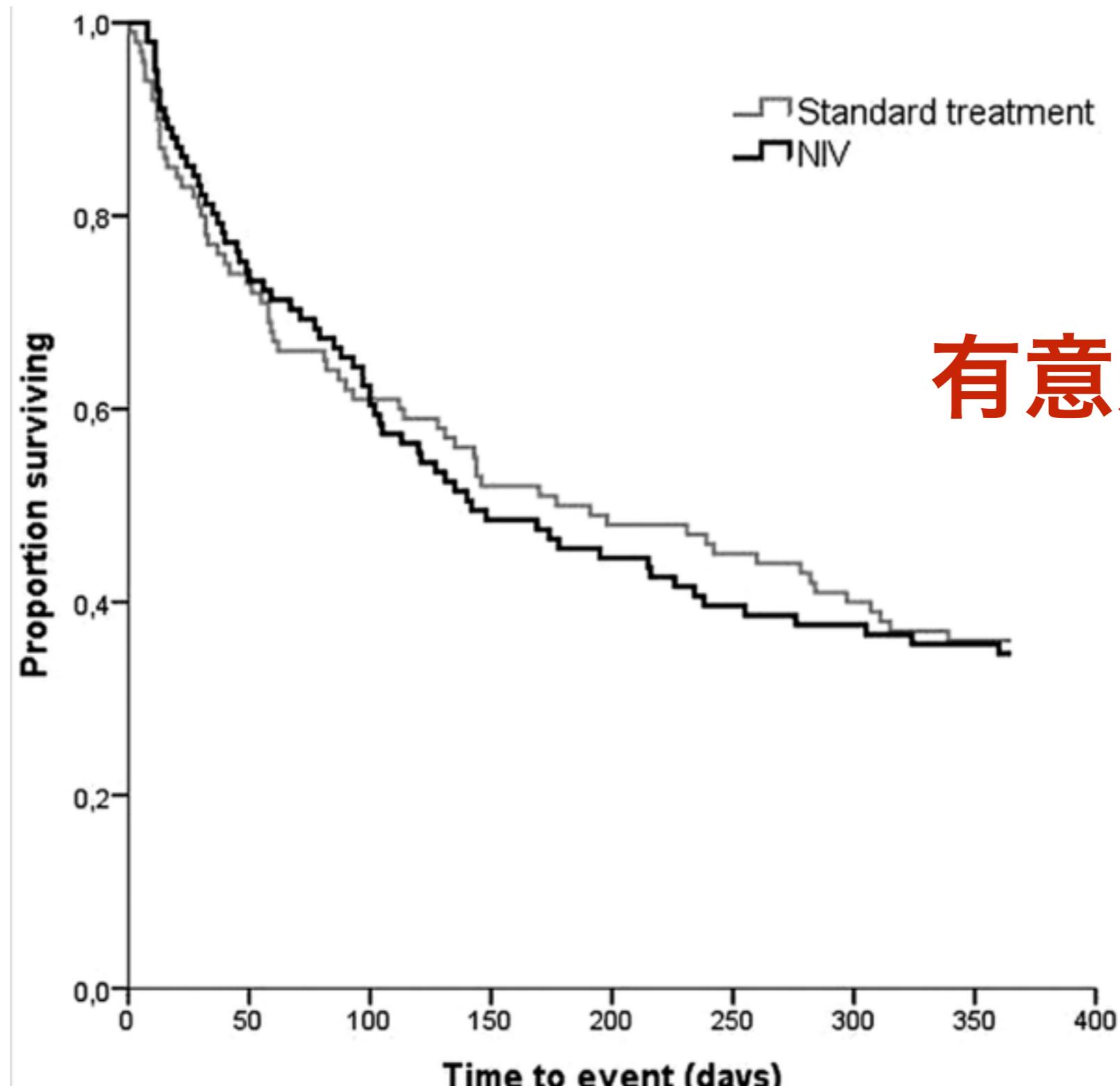
Thorax 2014;69:826–834.

# PICO

<b>P</b>	GOLD stage 3/4の重症COPD COPD急性増悪治療で人工呼吸器管理を終了して 48時間経過しても 高二酸化炭素血症 (>45mmHg) が遷延する患者
<b>I</b>	HOT+NIV(夜間) (101名)
<b>C</b>	HOTのみ (100名)
<b>O</b>	12ヶ月以内の再入院や死亡までの時間

# 結果

## 再入院または死亡までの時間



有意差なし

有効とされたのは  
あくまで慢性期のセッティング  
COPD急性増悪治療後に  
CO2貯留がある患者に対して  
在宅NIVを考慮しなくて良いのか？



# 本日の論文

JAMA | **Original Investigation**

## **Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation A Randomized Clinical Trial**

Patrick B. Murphy, PhD; Sunita Rehal, MSc; Gill Arbane, BSc (Hons); Stephen Bourke, PhD; Peter M. A. Calverley, PhD; Angela M. Crook, PhD; Lee Dowson, MD; Nicholas Duffy, MD; G. John Gibson, MD; Philip D. Hughes, MD; John R. Hurst, PhD; Keir E. Lewis, MD; Rahul Mukherjee, MD; Annabel Nickol, PhD; Nicholas Oscroft, MD; Maxime Patout, MD; Justin Pepperell, MD; Ian Smith, MD; John R. Stradling, PhD; Jadwiga A. Wedzicha, PhD; Michael I. Polkey, PhD; Mark W. Elliott, MD; Nicholas Hart, PhD

*JAMA*. 2017;317(21):2177-2186.

# PICO

<b>P</b>	COPD急性増悪治療後に 低酸素血症、高二酸化炭素血症が遷延する患者
<b>I</b>	HOT+NIV
<b>C</b>	HOTのみ
<b>O</b>	12ヶ月以内の再入院や死亡までの時間

# Trial Design

- 多施設オープンラベル ランダム化比較試験
- イギリスの在宅呼吸器に特化した13施設で施行  
(入院施設は通常の急性期病院)
- 12ヶ月のフォローが行われた
- 研究プロトコルと統計解析プランは提示されている
- 研究は各施設の倫理委員会で承認されている

# Patients

## ～Inclusion criteria～

- COPD急性増悪による非代償性呼吸不全で入院
- NIVによる治療が行われた患者
- 2週以内に非代償性の呼吸性アシドーシスが改善  
( $\text{pH} > 7.3$ )
- 4週以内に臨床的な改善を得た患者

かつ、以下を認める

- 持続的高二酸化炭素血症 ( $\text{PaCO}_2 > 53 \text{mmHg}$ )
- 持続的低酸素血症

# Patients

## ～Inclusion criteria～

### ■ 持続的低酸素血症の条件

① PaO<sub>2</sub> < 55mmHg

② PaO<sub>2</sub> < 60mmHg

かつ、

多血症・肺高血圧症・肺性心のうち1つを満たす

夜間睡眠時間の30%でSpO<sub>2</sub> < 90%

# Patients

## ～Inclusion criteria～

- 動脈血液ガスは少なくとも1晩NIVを施行せず、酸素療法を1晩行われた後に採取された
- 慢性呼吸不全がCOPDによるとする条件
  - 実測1秒量/予測1秒量 < 50%, 1秒率 < 60%
  - 20 pack-year以上の喫煙歴あり
  - 肥満でない (BMI > 35)
  - 閉塞型SASではない
  - 神経筋疾患、胸壁疾患ではない

# Patients

## ～Exclusion criteria～

- 4週以内にCOPD急性増悪の改善がない
- 挿管人工呼吸器管理を必要とした
- 在宅NIVをすでに使用中である
- 認知障害、精神医学的合併症を有する患者
- 透析患者
- 不安定な冠動脈疾患をもつ
- 18歳未満
- ホームレス

# Patients

- Inclusion criteriaを満たした患者は  
在宅NIVに特化した施設へ転送された
- その後ランダム化が施行された

# Randomisation

## Masking

- 患者は、computer-based minimization software (Minim) を用いて、Oxford Clinical Trials Unit によって、ランダム化が施行された
- ランダム化は、年齢（65歳以上or未満）、BMI（21以上か20以下）、HOT導入がされているか、12ヶ月以内のCOPDによる入院回数（3回以上or未満）リクルートされる施設、によって層別化された
- 治療は盲検化できないが、アウトカムの評価者は盲検化された

# Intervention

- NIVのマスク (nasal, oronasal, total face mask)は患者の好みで選択された
- NIVはHarmony2 ventilator (Phillips) か the VPAP III STa ventilator (ResMed) が施設毎に選択された
- 初期酸素投与量は両群ともPaO<sub>2</sub> > 60 mmHg 以上を維持できる最小量で開始
- 全ての患者は 15 時間/日 以上酸素投与を受けた
- HOT+NIV群では夜間 6 時間以上NIVを使用した
- その他の標準治療についてはNICEガイドラインに準じた

■HOT単独群患者が呼吸不全で再入院し  
改善後以下が1つでもあればNIV導入

- 入院後2週間経過後も $\text{PH} < 7.3$ の呼吸性アシドーシスが遷延している
- NIV離脱後も $\text{pH} < 7.3$ を認めている
- NIV離脱に失敗した
- 侵襲性人工呼吸器管理や気切が必要であった

Monitoring  
- Capnography  
- Oximetry

# VENTILATOR SET UP HMV IN COPD TRIAL

Suggested Ti Setting  
VPAP 4 ST/A  
Min 0.8  
Max 1.5  
Harmony 2  
1.0x

Backup rate  
VPAP 14-16 bpm  
Harmony 14-16 bpm

Rise time  
VPAP 4 150ms  
Harmony 2 1-3

Suggested Trigger Setting  
VPAP 4 medium

MODE  
Pressure Support

**START HERE**

START PRESSURES (cmH<sub>2</sub>O)  
IPAP 18cmH<sub>2</sub>O  
EPAP 4cmH<sub>2</sub>O

Is TcCO<sub>2</sub> falling?  
Aim to decrease by  
0.5kPa - 1kPa overnight

yes

S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> > 88%?

IPAP AIM  
≥25cmH<sub>2</sub>O

no

yes

no  
Check for leak and  
mask fit before  
changing settings

Increase IPAP by 2  
Review after 1 hour

No oxygen  
or EPAP  
changes  
required

Patient demonstrating upper  
airways obstruction or snoring?

yes

**FINISH HERE**

Increase EPAP by 2  
This may require an increase in  
IPAP to maintain differential  
Review after 1 hour  
Max EPAP 6cmH<sub>2</sub>O

yes

no

Entrain O<sub>2</sub> @ 1-4L/min  
Aim SaO<sub>2</sub> > 88%

開始が  
IPAP 18cmH<sub>2</sub>O  
と高い設定

# Primary Outcome

12ヶ月以内の再入院や死亡までの時間

# Secondary outcome

- 総死亡数
- 急性増悪回数
- room airでのPaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>の変化
- 睡眠障害呼吸のコントロール
- 4 %SpO<sub>2</sub>低下index
- 平均SPO<sub>2</sub>
- 睡眠中にSpO<sub>2</sub><90%になる総時間
- 夜間の平均・最大経皮的CO<sub>2</sub>濃度
- MRC scoreでの息切れ度
- health related QOL (下記を用いて)

(Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire)

(St George's Respiratory Questionnaire)

# Sample size calculation

- COPD急性増悪でNIVを用いて入院加療を行った患者の12ヶ月間における再入院率は55%
- 在宅NIVによって再入院率が25%に減少すると予測
- follow upできなくなってしまう患者が22%と見積もり、power 80%、 $\alpha$ エラー0.05として、
- サンプルサイズを計116名と見積もった

# Statistical analysis

- 全アウトカムについてintention-to-treat解析を施行
- Primary outcomeについては、年齢、BMI、HOTを導入されている、過去12ヶ月COPDによる入院回数によって調節し、Cox proportional hazards regression解析を施行
- すべての解析は、Stata (Ver 14.1) で施行

# Results

# Trial flowchart

期間：2010-2015年

2021名が参加

116名(6%)がランダム化へ

HOT+在宅NIV群：57名

HOT単独群：59名

2021 Patients assessed for eligibility

- 1905 Excluded**
- 419 Arterial blood gas levels did not meet inclusion criteria<sup>a</sup>
  - 252 Unable to wean from noninvasive ventilation (pH <7.30)
  - 237 Unable to provide consent
  - 157 Admission not due to an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease
  - 131 Unable to tolerate noninvasive ventilation
  - 128 Died prior to screening
  - 96 Body mass index >35<sup>b</sup>
  - 76 Had obstructive sleep apnea
  - 51 Post decannulation or extubation during index admission
  - 46 Unable to complete assessment within 4 wk of resolution of exacerbation
  - 8 Decompensated with oxygen therapy<sup>c</sup>
  - 8 Eligible but not randomized due to clinician preference
  - 296 Refused to participate

116 Randomized

18名の患者が  
治療をdrop out  
そのうち

12名の患者が  
(NIV群 2名)

primary outcome  
に達さず

**57** Randomized to receive home oxygen therapy plus home noninvasive ventilation  
**56** Received intervention as randomized  
**1** Did not receive intervention as randomized (declined)

**0** Lost to follow-up  
**5** Withdrew

**57** Included in primary analysis

**59** Randomized to receive home oxygen therapy alone  
**59** Received intervention as randomized  
**18** Home noninvasive ventilation added to oxygen therapy during trial<sup>d</sup>

**0** Lost to follow-up  
**13** Withdrew

**59** Included in primary analysis

HOT単独群のうち  
1名のみ

primary outcome前に  
NIVを導入  
17名は再入院後に  
NIVを導入

# 患者背景

## 重症COPDが含まれている

Table 1. Baseline Characteristics

	Home Oxygen Therapy Plus NIV (n = 57)	Home Oxygen Therapy Alone (n = 59)	Total (N = 116)
Age, mean (SD), y <sup>a</sup>	66.4 (10.2)	67.1 (9.0)	66.7 (9.6)
Body mass index, median (IQR) <sup>a,b</sup>	21.5 (18.8-24.5)	22.2 (17.9-26.9)	21.6 (18.2-26.1)
Prior use of long-term oxygen therapy, No. (%) <sup>a</sup>	40 (70)	40 (68)	80 (69)
≥3 COPD-related readmissions within past year, No. (%) <sup>a</sup>	30 (53)	31 (53)	61 (53)
Female sex, No. (%)	29 (51)	32 (54)	61 (53)
Smoking history, median (IQR), pack-years	42.0 (30.5-60.0)	45.0 (31.0-55.0)	44.0 (31.0-60.0)
Apnea Hypopnea Index, median (IQR), /h <sup>c</sup>	2.4 (0.9-6.2)	2.0 (0.8-3.9)	2.2 (0.8-5.1)
Neck circumference, median (IQR), cm	36.3 (33.0-40.0)	38.6 (35.3-41.0)	37.0 (34.5-40.0)
Waist circumference, median (IQR), cm	90.0 (78.0-100.5)	87.5 (78.0-106.0)	88.0 (78.0-102.0)
FEV <sub>1</sub> , mean (SD), L	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)	0.6 (0.2)
FEV <sub>1</sub> % predicted, mean (SD)	24.0 (8.6)	22.9 (8.6)	23.4 (8.6)
Forced vital capacity, mean (SD), L	1.8 (0.8)	1.5 (0.6)	1.7 (0.7)
Forced vital capacity % predicted, mean (SD)	57.4 (19.7)	49.3 (20.4)	53.2 (20.4)
Ratio of FEV <sub>1</sub> to forced vital capacity, mean (SD)	0.3 (0.1)	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)
PaO <sub>2</sub> while breathing room air, mean (SD), mm Hg	48 (9)	48 (8)	48 (8)
Paco <sub>2</sub> while breathing room air, mean (SD), mm Hg	59 (7)	59 (7)	59 (7)
Arterial pH while breathing room air, mean (SD)	7.40 (0.04)	7.40 (0.03)	7.40 (0.04)
St George's Respiratory Questionnaire summary score, median (IQR) <sup>d</sup>	74.7 (63.7-81.7)	71.0 (62.6-78.6)	73.8 (63.3-80.3)
Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire summary score, mean (SD) <sup>e</sup>	45.8 (15.0)	46.9 (15.6)	46.4 (15.2)
Medical Research Council dyspnea score, median (IQR) <sup>f</sup>	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)	5.0 (4.0-5.0)

# 実際の介入

	HOT+NIV群	HOT単独群
酸素流量中央値	1.0L/min (IQR:0.5-2.0L/min)	1.9L/min (IQR:0.5-2.0L/min)
介入時間	1.5時間以上 (内夜間NIV 6時間以上)	1.5時間以上
IPAP/EPAP(中央値)	24/4	—

**eTable 3.** Ventilator adherence over trial follow up in home NIV with home oxygen therapy arm

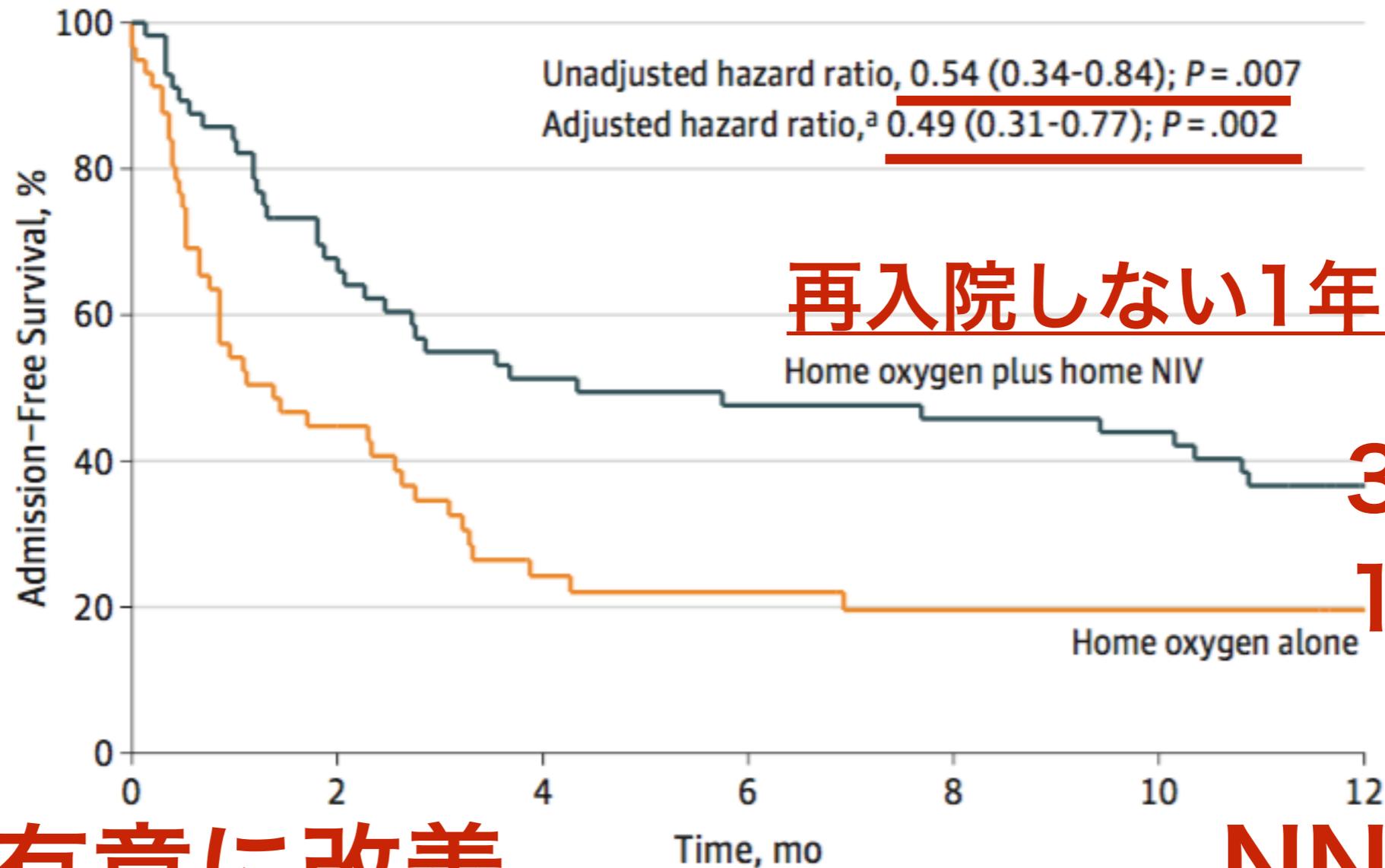
Visit	Number of patients attended	Number of patients with adherence data	Median usage <sup>a</sup> (25 <sup>th</sup> to 75 <sup>th</sup> percentile) hours/night
6 weeks	45	38	4.73 (2.50 to 5.6)
3 months	40	34	6.02 (4.0 to 7.4)
6 months	40	30	5.37 (3.48 to 7.1)
12 months	36	26	7.61 (3.55 to 8.37)

Abbreviations: NIV = non-invasive ventilation.

<sup>a</sup>Mean daily use (hours/night) from individual patient ventilator card for each period is presented as group medians.

# Primary outcome

## 再入院および死亡までの時間



NIV群で有意に改善

NNT=6

No. at risk

Home oxygen plus home NIV	57	37	28	26	25	24	16
Home oxygen alone	59	23	11	10	8	8	6

# Secondary outcome

## 全死亡率

12ヶ月mortality	
NIV+HOT	28% (16名)
HOTのみ	32% (19名)

有意差なし

Cause of death		Number		
		Home NIV & home oxygen therapy	Home oxygen therapy	Total
Respiratory	COPD	8	13	21
	Pneumonia	4	2	6
	Respiratory failure	2	2	4
	Lung cancer	1	1	2
	Cor Pulmonale		1	1
Non-respiratory	Congestive cardiac failure	1		1
Total		16	19	35

Abbreviations: COPD = chronic obstructive pulmonary disease; NIV = non-invasive

ventilation.

# Secondary outcome

## 増悪回数/年

	Exacerbation Frequency
NIV+HOT	3.8回/year
HOT	5.1回/year

NIV群で  
有意に改善

**eTable 7.** Annual exacerbation frequency per treatment allocation

	Home NIV and home oxygen therapy (N=57)	Home oxygen therapy (N=59)
Median exacerbation <sup>b</sup> rate per year (25 <sup>th</sup> to 75 <sup>th</sup> percentile)	3.84 (1.68 to 6.02)	5.06 (0.99 to 9.19)
Adjusted rate ratio <sup>a</sup> (95% CI)	0.66 (0.46 to 0.95); p=0.03	
Unadjusted rate ratio (95% CI)	0.64 (0.44 to 0.94); p=0.02	

# 日中のPaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>

Day timeの経皮的PaCO<sub>2</sub>濃度には3ヶ月目まで有意差あり

Visit	No. of Patients		Mean (95% CI), mm Hg		Treatment Effect Within Each Group (95% CI), mm Hg <sup>a</sup>		Mean Between-Group Difference Adjusted for Baseline Values (95% CI)	P Value	Mean Between-Group Difference Fully Adjusted Model (95% CI) <sup>b</sup>	P Value
	HO + NIV	HO Alone	HO + NIV	HO Alone	HO + NIV	HO Alone				
<b>Paco<sub>2</sub></b>										
Baseline <sup>c</sup>	57	59	59 (57 to 61)	59 (57 to 61)						
Wk 6	42	34	53 (50 to 56)	57 (53 to 61)	-6.2 (-8.6 to -3.8)	-0.8 (-4.4 to 2.8)	-5.0 (-8.8 to -1.1)	.01	-5.0 (-9.0 to -1.3)	.01
3 mo	40	34	53 (51 to 55)	56 (53 to 59)	-6.3 (-8.5 to -4.1)	-1.9 (-4.9 to 1.1)	-3.8 (-6.9 to -0.7)	.02	-4.0 (-7.1 to -0.8)	.02
6 mo	39	26	53 (51 to 56)	52 (49 to 56)	-5.9 (-8.4 to -3.5)	-5.5 (-9.0 to -2.0)	0.5 (-3.2 to 4.1)	.82	0.6 (-3.0 to 4.1)	.75
12 mo	31	27	54 (50 to 58)	56 (51 to 60)	-5.9 (-8.9 to -2.9)	-2.3 (-6.1 to 1.5)	-3.0 (-7.4 to 1.4)	.18	-2.3 (-6.5 to 1.9)	.28
<b>PaO<sub>2</sub></b>										
Baseline <sup>c</sup>	57	59	48 (46 to 50)	48 (46 to 50)						
Wk 6	42	34	53 (50 to 56)	52 (48 to 56)	5.0 (1.6 to 8.3)	2.8 (-0.9 to 6.5)	1.3 (-3.1 to 5.6)	.57	1.6 (-2.6 to 5.9)	.46
3 mo	40	34	53 (50 to 56)	54 (50 to 58)	4.7 (0.8 to 8.6)	4.5 (0.6 to 8.4)	-0.6 (-5.4 to 4.2)	.81	-2.1 (-6.8 to 2.6)	.37
6 mo	39	25	55 (52 to 58)	56 (52 to 59)	6.4 (3.2 to 9.6)	7.7 (4.1 to 11.3)	-0.9 (-5.3 to 3.4)	.67	-0.6 (-5.1 to 3.9)	.79
12 mo	32	26	55 (50 to 59)	56 (51 to 62)	7.0 (2.9 to 11.0)	7.0 (1.8 to 12.2)	-0.8 (-0.6 to 4.5)	.78	-0.1 (-5.3 to 5.3)	.99

PaO<sub>2</sub>に関しては有意差なし

# 夜間mean CO2濃度は6ヶ月では有意差なし

## 12ヶ月では有意差を認める

Visit	Number of patients included in analyses		Mean (95% CI)		Treatment effect within each group (mean difference from baseline (95%CI))		Treatment effect (Mean between group difference from baseline (95% CI))	P-value	Treatment effect (Mean between group difference from baseline (95% CI))	P-value
	Home Oxygen Therapy and Home NIV	Home Oxygen therapy	Home NIV & home oxygen therapy (mmHg)	Home oxygen therapy (mmHg)	Home NIV & home oxygen therapy (mmHg)	Home oxygen therapy (mmHg)	Adjusted for baseline effect <sup>a</sup> (95% CI)		Adjusted effect <sup>b</sup> (95% CI)	
Mean tcCO <sub>2</sub>										
Baseline <sup>c</sup> (pre-treatment)	57	59	65 (62 to 67)	65 (63 to 67)						
Day 1 (on treatment)	45	46	56 (53 to 59)	65 (62 to 67)	-8.9 (-11.7 to -6.2)	0.8 (-0.5 to 0.7)	-8.9 (-11.4 to -6.5)	<.001	-9.1 (-11.6 to -6.6)	<.001
6 months	24	16	53 (48 to 58)	56 (50 to 62)	-14.3 (-19.7 to -8.9)	-8.6 (-15.2 to -1.9)	-2.0 (-8.8 to 4.7)	.56	-4.7 (-11.6 to 2.3)	.18
12 months	24	19	50 (44 to 55)	61 (56 to 66)	-16.6 (-21.5 to -11.6)	-4.4 (-10.1 to 1.4)	-10.8 (-16.8 to -4.9)	<.001	-10.7 (-16.4 to -5.1)	<.001

# 夜間max CO<sub>2</sub>濃度は12ヶ月まで有意差を認める

Visit	Number of patients included in analyses		Mean (95% CI)		Treatment effect within each group (mean difference from baseline (95%CI))		Treatment effect (Mean between group difference from baseline (95% CI))	P-value	Treatment effect (Mean between group difference from baseline (95% CI))	P-value
	Home Oxygen Therapy and Home NIV	Home Oxygen therapy	Home NIV & home oxygen therapy (mmHg)	Home oxygen therapy (mmHg)	Home NIV & home oxygen therapy (mmHg)	Home oxygen therapy (mmHg)	Adjusted for baseline effect <sup>a</sup> (95% CI)		Adjusted effect <sup>b</sup> (95% CI)	
<b>Max tcCO<sub>2</sub></b>										
Baseline <sup>c</sup> (pre-treatment)	57	59	76 (73 to 79)	76 (74 to 79)						
Day 1	45	46	67 (48 to 71)	75 (72 to 78)	-9.2 (-13.0 to -5.3)	0.1 (-0.7 to 0.8)	-8.9 (-12.2 to -5.5)	<.001	-9.2 (-12.5 to -5.6)	<.001
6 months	24	16	8.1 (7.3 to 8.8)	65 (58 to 73)	-17.5 (-23.0 to -11.9)	-7.3 (-15.0 to 0.5)	-5.8 (-13.3 to 1.8)	.14	-8.2 (-16.1 to -0.3)	.04
12 months	23	18	7.7 (6.9 to 8.4)	74 (67 to 80)	-21.1 (-27.8 to -14.3)	-2.3 (-10.4 to 5.9)	-16.8 (-24.7 to -8.8)	<.001	-16.2 (-24.0 to -8.5)	<.001

Abbreviations: NIV = non-invasive ventilation; tcCO<sub>2</sub> = transcutaneous carbon dioxide.

<sup>a</sup>Adjusted for baseline values only.

<sup>b</sup>Adjusted for number of COPD admissions in previous year, prior use of long term oxygen therapy (LTOT), age and BMI

<sup>c</sup>Missing baseline (pre-treatment) results were replaced with mean imputation

\*Repeated measures ANOVA p-value <0.001 between group difference.

# Health-Related Quality of Life

Visit	No. of Patients		Mean (95% CI)		Treatment Effect Within Each Group (95% CI) <sup>a</sup>		Between-Group Difference Adjusted for Baseline Values (95% CI)	P Value	Between-Group Difference Fully Adjusted Model (95% CI) <sup>b</sup>	P Value
	HO + NIV	HO Alone	HO + NIV	HO Alone	HO + NIV	HO Alone				
<b>Severe Respiratory Insufficiency Questionnaire (0 = worst quality-of-life score; 100 = best)</b>										
Baseline <sup>c</sup>	57	59	45.8 (41.9 to 49.7)	46.9 (42.9 to 50.9)						
Week 6	43	36	50.6 (46.0 to 55.1)	49.2 (44.1 to 54.3)	3.8 (0.5 to 7.2)	-2.0 (-5.8 to 1.7)	4.9 (0.4 to 9.3)	.03	4.5 (0.0 to 8.9)	.05
3 mo	40	32	52.1 (47.6 to 56.5)	49.9 (45.4 to 54.3)	3.9 (0.4 to 7.5)	-0.2 (-4.0 to 3.7)	3.7 (-0.8 to 8.2)	.10	3.5 (-1.0 to 8.1)	.13
6 mo	40	26	50.7 (46.4 to 54.9)	53.2 (47.0 to 59.5)	3.2 (-0.4 to 6.7)	-0.6 (-5.2 to 4.1)	2.0 (-3.0 to 6.9)	.43	1.5 (-3.5 to 6.6)	.56
12 mo	35	26	49.8 (44.3 to 55.3)	53.9 (47.6 to 60.2)	1.5 (-1.9 to 4.9)	0.7 (-3.9 to 5.3)	0.1 (-5.0 to 5.2)	.96	-0.4 (-5.4 to 4.7)	.89
<b>St George's Respiratory Questionnaire (0 = best quality-of-life score; 100 = worst)</b>										
Baseline <sup>c</sup>	57	59	71.9 (68.1 to 75.7)	69.0 (65.6 to 72.5)						
Week 6	44	37	68.3 (63.8 to 72.8)	65.7 (62.2 to 69.3)	-2.7 (-5.3 to 0)	-2.0 (-5.8 to 1.7)	0.4 (-3.4 to 4.2)	.84	0.7 (-3.2 to 4.5)	.74
3 mo	39	35	62.9 (58.0 to 67.7)	66.0 (62.4 to 69.5)	-6.2 (-9.4 to -3.0)	-1.4 (-4.8 to 2.1)	-4.3 (-8.4 to -0.2)	.04	-4.9 (-8.8 to -0.9)	.02
6 mo	40	27	67.3 (62.8 to 71.9)	61.9 (56.0 to 67.7)	-2.4 (-5.1 to 0.4)	-3.2 (-8.7 to 2.3)	2.2 (-2.8 to 7.1)	.40	3.0 (-2.0 to 8.0)	.24
12 mo	36	28	69.0 (64.0 to 74.0)	64.5 (59.4 to 69.5)	0.3 (-3.3 to 4.0)	-0.8 (-5.2 to 3.6)	2.27 (-2.59 to 7.14)	.36	2.3 (-2.6 to 7.1)	.36

Severe Respiratory Insufficiency Questionnaireでは  
6週の時点でNIV群に効果が認められた

St George's Respiratory Questionnaireでは  
3か月の時点でNIV群に効果が認められた

# 結果のまとめ

急性増悪で入院後の  
高二酸化炭素血症を合併する

重症COPD患者に  
在宅NIVを導入すると

**1 2ヶ月以内の再入院や死亡までの期間延長**  
**急性増悪の回数低下**

全死亡率は**変わらず**

# Discussion

# 筆者らの考察

先行研究 (RESCUE Trial) と異なる結果の理由

	RESCUE	本試験
対象	抜管後48時間経過時の PaCO <sub>2</sub> > 45mmHg	アシデミア改善し2週後に PaCO <sub>2</sub> > 53mmHgが遷延
12ヶ月以内 の再入院や死 亡までの期間	有意差なし	有意差あり



- ・ RESCUE trialでは、その後自然に高CO<sub>2</sub>血症が改善する群も含まれていた可能性あり
- ・ 本症例ではより重症患者に限定した可能性がある

# 筆者らの考察

- ・ 臨床的アウトカムが改善したにも関わらず、QOLの改善があまり認められなかったのは、そもそもかなりQOLが落ちている患者を対象にしているからかもしれない
- ・ 全死亡率の違いは認められなかったが、その違いを示すにはパワー不足であると考え

# 筆者らの考察

- この結果につながった要因としては、

NIVによって高い圧をかけることにより、  
気道のリモデリングおよびV/Qミスマッチの改善に寄与

[Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2011;6:615-624.](#)

CO<sub>2</sub>の改善により、肺におけるIL-6、TNFの分泌低下  
肺の好中球機能の低下を抑える効果

[Am J Respir Cell Mol Biol. 2013;49\(5\):821-828.](#)

# Limitation

- 二重盲検デザインではない
  - 対照群で、機械はつけてCPAP 0mmHgとすることも考えられたが、死腔を増加させ、不利な状況となるため、施行せず
- 18名のHOT単独群の患者が、結果的にNIVを使用
  - Primary outcome到達前に行ったのは1名のみであり、問題にはならないだろう
  - むしろ現実的なデザインである

**私見**

# 慢性期COPDのNPPV適応基準

## COPD(慢性期)

1. あるいは2. に示すような自・他覚症状があり、3. の(a)～(c)いずれかを満たす場合。

1. 呼吸困難感、起床時の頭痛・頭重感、過度の眠気などの自覚症状がある。

2. 体重増加・頸静脈の怒張・下肢の浮腫などの肺性心の徴候。

3. (a) PaCO<sub>2</sub> ≥ 55 mmHg

PaCO<sub>2</sub>の評価は、酸素吸入症例では、処方流量下の酸素吸入時のPaCO<sub>2</sub>、酸素吸入をしていない症例の場合、室内気下で評価する。

(b) PaCO<sub>2</sub> < 55 mmHgであるが、夜間の低換気による低酸素血症を認める症例

夜間の酸素処方流量下に終夜睡眠ポリソムノグラフィー (PSG) あるいはSpO<sub>2</sub>モニターを実施し、SpO<sub>2</sub> < 90%が5分間以上継続するか、あるいは全体の10%以上を占める症例。また、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) 合併症例で、経鼻持続陽圧呼吸 (nasal CPAP) のみでは夜間の無呼吸、自覚症状が改善しない症例。

(c) 安定期のPaCO<sub>2</sub> < 55 mmHgであるが、高二酸化炭素血症を伴う増悪入院を繰り返す症例。

# HOT使用にかかる月額料金

## (液体酸素を使用の場合)

在宅酸素療法指導管理料	:	2500点
設置型液体酸素装置加算	:	3970点
携帯型液体酸素装置加算	:	880点
呼吸同調酸素供給器加算	:	300点
計	:	7650点

3割負担なら22950円/月

# HOT+NPPV使用にかかる月額料金

在宅人工呼吸療法指導管理料	:	2800点
人工呼吸器加算	:	6480点
酸素ボンベ加算	:	880点
呼吸同調酸素供給器加算	:	300点
	計	14460点

3割負担なら43380円/月

# 私見

- ・本研究より、COPD急性増悪で入院した患者で、低酸素血症・高二酸化炭素血症が遷延している患者については、HOTに加え在宅NIVを導入することを考慮する
- ・NIV使用時のIPAP中央値が24cmH<sub>2</sub>Oと高く、忍容性、合併症、管理について、在宅で可能なのだろうか  
→IPAP設定については、そこまで高くせず、CO<sub>2</sub>を下げられる程度の圧で良いのではないだろうか