



Randomized crossover trial of a demand oxygen delivery system in nocturnal hypoxemia

矢谷, 敦彦

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2025-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第9157号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100496438>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Randomized crossover trial of a demand oxygen delivery system in nocturnal hypoxemia

夜間低酸素血症に対するオートデマンド器と据置器（連続流）の
ランダム化クロスオーバー試験

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 児玉裕三教授)

矢谷敦彦

【背景・目的】現在、在宅酸素療法（HOT）は、重症慢性呼吸不全、肺高血圧症、慢性心不全、チアノーゼ性先天性心疾患、重症群発頭痛の患者に提供されている。HOT は低酸素症と生存率の改善に効果があることが報告されており、健康保険の適用対象となっている。一般的に、自宅では「酸素濃縮器」が、外出時には「携帯用酸素ボンベ」が使用される。呼吸同調器（デマンド式）は、患者の呼吸に合わせて、息を吸ったときだけ酸素ボンベから酸素を供給する装置で、酸素を節約し、酸素ボンベの使用可能時間を 2〜3 倍に延ばすことができる。また、1 つの装置ですべての機能が使える簡便性も期待されている。しかし、このデマンド式酸素供給システム（DODS）では、低換気流により流量センサーが働かず、十分な酸素供給ができない可能性が懸念されている。今回開発された auto-DODS は、オートデマンドモード（呼吸検出頻度に応じて感度を自動的に標準感度から高感度、超高感度へと段階的に調整し、より浅い呼吸も検出できるようにする機能）を有しており、一定時間呼吸が検出されない場合には、警報音に加えて予め設定された回数だけ間欠パルスを自動的に供給する。したがって、この auto-DODS は、酸素飽和度の改善において従来の DODS よりも優れており、夜間低酸素症の治療に有用であると仮定し、auto-DODS と連続流の酸素供給における臨床的に重要な睡眠評価指標を比較することを本研究の目的とした。

【方法】本臨床試験は、HOT を施行中の患者を対象に、auto-DODS の有効性および安全性を評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、非劣性試験であり、神戸大学医学部附属病院にて実施された。登録期間は 2019 年 8 月から 2022 年 8 月までと設定された。対象患者は、2 夜連続の治療が予定された。1 泊目は患者が 1 つのデバイスを使用し、翌夜はもう一方のデバイスを使用した。4 週間後、安全性が確認された。除外基準を一切満たさず、選択基準をすべて満たす患者を対象とした。選択基準には、(1) 夜間 HOT（夜間処方流量 ≤ 3 L/分）を必要とする患者、(2) 慢性閉塞性肺疾患（COPD）または間質性肺炎の患者、(3) 携帯型装置を持ちながら自力で歩行できる患者、(4) 本試験への参加に同意する旨の書面による同意が得られた患者、(5) 20 歳以上の患者、であることが含まれた。登録後、20 名の参加者は、グループ 1（1 日目に auto-DODS、2 日目に連続流）またはグループ 2（1 日目に連続流、2 日目に auto-DODS）に無作為に割り付けられた（割り付け比率 1:1）。非劣性マージンは 2.8%と設定され、これは SpO_2 の臨床的に重要な差（4%）の 70%に相当する。主要評価項目は、全睡眠時間における SpO_2 の平均値とした。有効性評価項目としての副次評価項目は、(1) 総睡眠時間における各感度での auto-DODS の作動時間の割合、(2) 総睡眠時

間における SpO₂ が 90%未満の時間の割合, (3) 総睡眠時間における SpO₂ が 90%未満の時間, (4) 総睡眠時間における SpO₂ の最小値, (5) 総睡眠時間における平均脈拍数, (6) 総睡眠時間における最大脈拍数, (7) 睡眠時間中の無呼吸の頻度 (1 時間あたりのイベント数): 無呼吸指数 (AI), (8) 総睡眠時間中の無呼吸および低呼吸の回数 (1 時間あたりのイベント数): 無呼吸低呼吸指数 (AHI), (9) 脳波検査で確認された総睡眠時間, (10) アンケートに対する回答の数値評価スケール (NRS) による快適性および信頼性, および合計スコア, とした. 安全性評価項目としての副次評価項目は, 被験者における疾患の発症率などとした.

【結果】 主要評価項目である全睡眠時間における SpO₂ の平均値に関して, auto-DODS では連続流と比して 0.835%低下した (95%信頼区間 (CI) [0.133, 1.54]). 機器差の上限値は 1.54%であり, 非劣性マージンとして設定した 2.8%を超えなかったため, auto-DODS の非劣性が確認された. 副次評価項目に関しては, 総睡眠時間における各感度での auto-DODS の作動時間の割合, 総睡眠時間における SpO₂ が 90%未満の時間の割合は, いずれも装置間で有意差は認められなかった. 総睡眠時間中の SpO₂ の最小値は, 装置間で有意差は認められなかった. しかし, サブグループ解析では, auto-DODS 群では COPD 患者で低くなる傾向が認められた. また, AHI が 30 以上の群では, auto-DODS を使用した 4 例中 3 例で値が低かった. 総睡眠時間中の平均脈拍数は, 装置間で有意差は認められなかった. 総睡眠時間中の最大脈拍数は, 装置間で有意差は認められなかった. AI は, 装置間で有意差は認められなかった. AHI は連続流より auto-DODS で有意に高かった. 脳波検査で確認された総睡眠時間は, 装置間で有意差は認められなかった. 快適度および信頼性について, NRS および合計スコアは, 装置間で有意差は認められなかった. 安全性に関しては, 2 名の患者が測定装置の装着による軽度の皮膚のかゆみを訴えたが, HOT による症状は認められなかった. 機器の故障は認められなかった.

【考察】 AHI が 30 以上の群では, 平均 SpO₂ において auto-DODS の非劣性が証明されなかった (P = 0.277). これは, AHI が高い患者では一定の脈拍数ではうまく働かない可能性があり, 注意を払う必要があることを示している. つまり, これはサブグループ解析ではあるが, AHI が高い患者には auto-DODS を使用すべきではない可能性がある. 以前の研究では, 中等症から重症の COPD で HOT が適応とされた患者では閉塞性睡眠時無呼吸の発生率が高いことが報告されているため, 実際の臨床では睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングを行うべきである.

【結論】全睡眠時間における SpO_2 の平均値の差が非劣性マージンとして設定した 2.8 を超えなかったため、主要評価項目は達成された。したがって、auto-DODS は連続流と比較し、 SpO_2 を低下させないことが示された。機器の故障や病状の悪化も観察されず、夜間における auto-DODS の安全性が確認された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3466 号	氏 名	矢谷 敦彦
論文題目 Title of Dissertation	Randomized crossover trial of a demand oxygen delivery system in nocturnal hypoxemia 夜間低酸素血症に対するオートデマンド器と据置器（連続流）の ランダム化クロスオーバー試験		
審査委員 Examiner	主 査 石田 達郎 Chief Examiner 副 査 眞庭 謙 昌 Vice-examiner 副 査 小谷 穂 治 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景・目的】在宅酸素療法(HOT)は、重症呼吸器・循環器疾患・群発頭痛の患者に提供されている。一般に、自宅では「酸素濃縮器」が、外出時には「携帯用酸素ボンベ」が使用されるが、呼吸同調器(デマンド式)は、患者の呼吸に合わせて、息を吸ったときだけ酸素を供給する装置で、酸素ボンベの使用可能時間を2~3倍に延ばすことができる。しかし、このデマンド式酸素供給システム(DODS)では、低換気流により流量センサーが働かず、十分な酸素供給ができない可能性が懸念されている。今回開発されたauto-DODSは、オートデマンドモード(呼吸検出頻度に応じて感度を自動的に標準感度から高感度、超高感度へと段階的に調整し、より浅い呼吸も検出できるようにする機能)を有している。本研究では、auto-DODSの臨床的有用性を検討した。

【方法】本試験は、神戸大学医学部附属病院においてHOTを施行中の患者を対象に、auto-DODSの有効性及び安全性を評価する単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー、非劣性試験である。20名の参加者は、グループ1(1日目にauto-DODS、2日目に連続流)またはグループ2(1日目に連続流、2日目にauto-DODS)に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、全睡眠時間における SpO_2 の平均値とした。副次評価項目は、(1)総睡眠時間における各感度でのauto-DODSの作動時間の割合、(2)総睡眠時間における SpO_2 が90%未満の時間の割合、(3)総睡眠時間における SpO_2 が90%未満の時間、(4)総睡眠時間における SpO_2 の最小値、(5)総睡眠時間における平均脈拍数、(6)総睡眠時間における最大脈拍数、(7)睡眠時間中の無呼吸の頻度(1時間あたりのイベント数):無呼吸指数(AI)、(8)総睡眠時間中の無呼吸および低呼吸の回数(1時間あたりのイベント数):無呼吸低呼吸指数(AHI)、(9)脳波検査で確認された総睡眠時間、(10)アンケートに対する回答の数値評価スケール(NRS)による快適性及び信頼性、および合計スコア、とした。安全性評価項目としての副次評価項目は、被験者における疾患の発症率などとした。

【結果】全睡眠時間における SpO_2 の平均値に関して、auto-DODSでは連続流と比して0.835%低下した(95%信頼区間(CI)[0.133, 1.54])。機器差の上限値は1.54%でauto-DODSの非劣性が確認された。副次評価項目に関しては、総睡眠時間における各感度でのauto-DODSの作動時間の割合、総睡眠時間における SpO_2 が90%未満の時間の割合、総睡眠時間中の SpO_2 の最小値は、いずれも装置間で有意差はなかった。しかし、auto-DODS群ではCOPD患者で低くなる傾向が認められた。また、AHIが30以上の群では、auto-DODSを使用した4例中3例で値が低かった。総睡眠時間中の平均脈拍数は、装置間で有意差は認められなかった。総睡眠時間中の最大脈拍数は、装置間で有意差は認められなかった。AIは、装置間で有意差は認められなかった。AHIは連続流よりauto-DODSで有意に高かった。脳波検査で確認された総睡眠時間は、装置間で有意差は認められなかった。快適度および信頼性について、NRSおよび合計スコアは、装置間で有意差は認められなかった。安全性に関しては、2名の患者が測定装置の装着による軽度の皮膚のかゆみを訴えたが、HOTによる症状は認められなかった。機器の故障は認められなかった。

【結論】全睡眠時間における SpO_2 の平均値の差が非劣性マージンとして設定した2.8を超えなかったため、主要評価項目は達成された。したがって、auto-DODSは連続流と比較し、 SpO_2 を低下させないことが示された。機器の故障や病状の悪化も観察されず、夜間におけるauto-DODSの安全性が確認された。

本研究は、HOTにおけるauto-DODSの有効性及び安全性に関する重要な新知見を証明した価値ある業績である。したがって、本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。