

Journal Club
COPD患者の挿管管理における
アセタゾラミド

聖マリアンナ医科大学

横浜市西部病院

PGY4 堤 健

指導医 尾崎 将之

Effect of Acetazolamide vs Placebo on Duration
of Invasive Mechanical Ventilation Among
Patients With Chronic Obstructive Pulmonary
Disease

A Randomized Clinical Trial.
(The **DIABOLO** study)

JAMA 2016; 315:480–8.

PMID: 26836730

背景

COPD患者の挿管管理は離脱困難

COPD患者の侵襲的呼吸器管理は、呼吸器離脱遅延 or 失敗のハイリスク

Respiration 2005, 72:61-67.

Chest 1989, 95:398-405.

侵襲的呼吸器管理をするCOPD患者の呼吸器離脱遅延 (>21日) を起こすのは10%

Respiration 2005, 72:61-67.

侵襲的呼吸器管理の期間 ↑ で院内死亡率 ↑

Chest 1989, 95:398-405.

COPD患者の呼吸器離脱困難の原因

- 高齢
- 重症（初診時）
- 併存疾患（特に、左室機能不全）
- 代謝：低K、低Mg、低P
- Critical illness polyneuromyopathy (CIP/CIM)
- 人工呼吸器関連肺炎，敗血症
- 代謝性アルカローシス

COPDと代謝性アルカローシス

pH>7.60の場合の死亡率は、80%
代償性の低換気→低酸素血症

N Engl J Med 1998;338:107-11

慢性高CO₂血症の患者で、急激に適切な人工呼吸器管理を行う

↓
腎性代償で上昇していたHCO₃⁻で代償性アルカローシスに
(post-hypercapnic alkalosis)

Crit Care 2012;16:318

代謝性アルカローシスは、重症患者（特にCOPD）の呼吸器離脱を遅らせるかもしれない。

Crit Rev Clin Lab Sci 1999, 36:497-510.
South Med J 1979, 72:786-787.

アセタゾラミドは、呼吸刺激の目的で、COPD患者の代謝性アルカローシスに使われてきた

Eur Respir J. 1998;12:1242

通常量（<1000mg/日）では呼吸刺激効果は無し

Crit Care. 2012;16:318

薬理学的モデルでは、高容量（ ≥ 1000 mg/日）投与は、呼吸刺激に有用な可能性あり。

Crit Care. 2011;15:R213

アセタゾラミドの有用性を裏付けるRCTなし

アセタゾラミド（ダイアモックス®）

- 炭酸脱水素酵素阻害薬（近位尿細管）

炭酸脱水素酵素



- 添付文書（日本）
 - 肺気腫における呼吸性アシドーシスの改善
 - 緑内障、てんかん、メニエール病
 - 250~500mg 1日1回 静注 or 筋注
 - 緑内障の適応では、最大1gまで記載あり
 - 静注は500mg製剤。1バイアル 651円

アセタゾラミドの使用法

- 禁忌
 - スルホンアミドアレルギー、肝障害、腎障害、高Cl性アシドーシス、Na↓・K↓、副腎不全
- 腎機能障害のとき
 - 禁忌の明確なcut offの記載なし (DI)
 - CCr <10 投与を避ける (Lexicomp®)
- 肝障害のとき
 - 高度の肝障害のとき禁忌 (DI)
 - 肝硬変や著しい肝疾患・肝障害 (Lexicomp®)
- 長期 (1-6か月) で耐性化する

The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs. Cambridge, U.K. : Cambridge University Press;2010:1-10.

仮説

高容量（1000mg/日）アセタゾラミド投与



COPDの重症患者で

侵襲的呼吸器管理の期間を短縮？

PICO

P : 18歳以上、COPD患者のうち侵襲的人工呼吸器管理が必要な患者

- COPDは、ATS criteria (Am J Respir Crit Care Med. 1995;152:S77) で定義
- 挿管されてから24時間以内に評価

I : アセタゾラミド (1000 or 2000mg) 投与

- 単純/混合性代謝性アルカローシス ($\text{pH} \geq 7.35$ かつ $\text{HCO}_3^- > 26$ mEq/L) がある場合に投与
- 通常500mg、ループ利尿薬が併用されていれば、1000mgを1日2回投与

C : プラセボ (生食) 投与

O : 侵襲的人工呼吸器管理の期間

研究デザイン

- 二重盲検、多施設、parallel group、RCT
 - フランスの成人ICU 15施設
 - 期間：2011.10 ~ 2014.07 (約3年)
 - 患者、医療関係者、研究者、評価者が盲検化
 - The French National Committee for Health Researchより資金提供

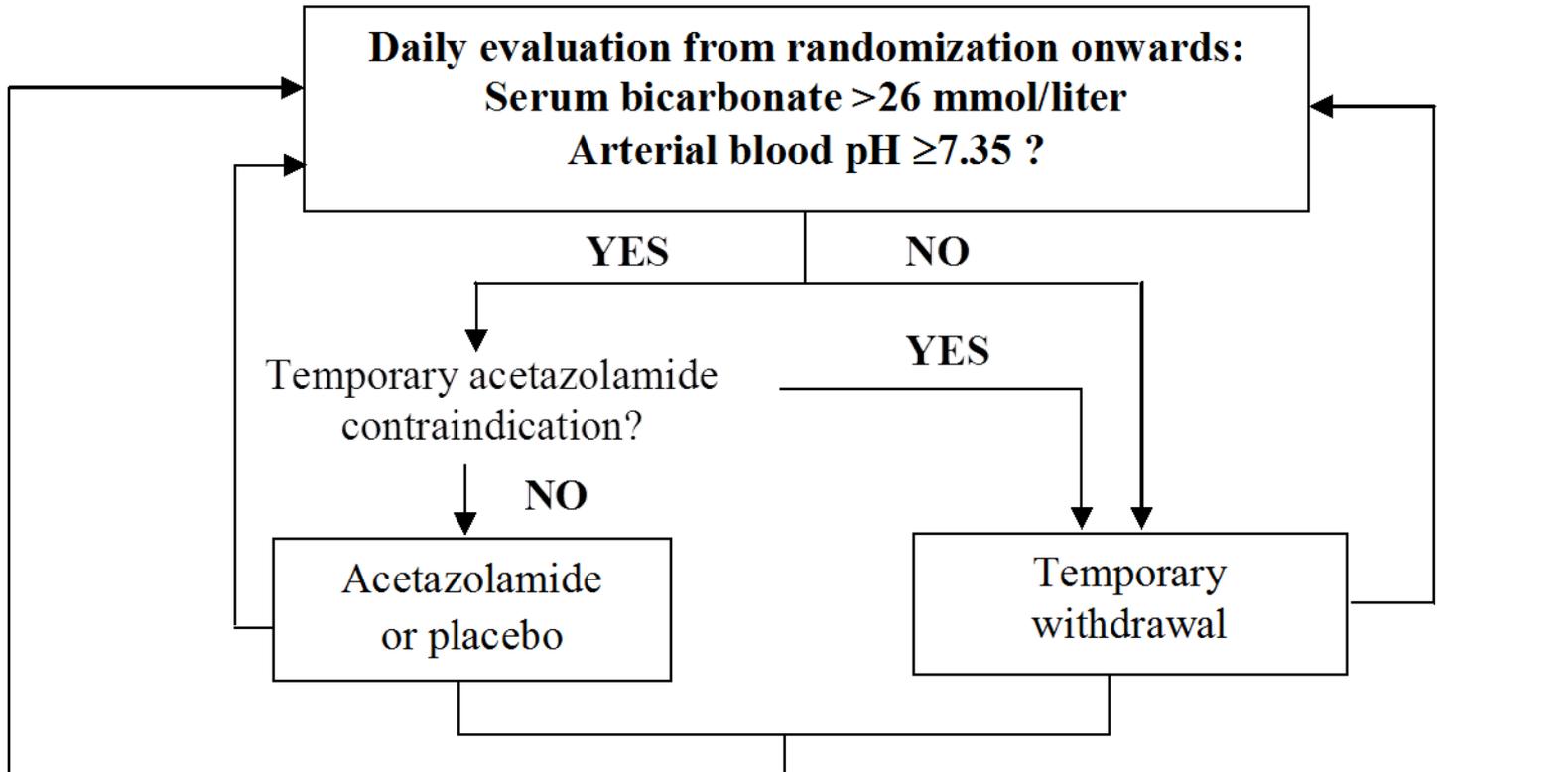
対象

Inclusion criteria	Exclusion criteria
<ul style="list-style-type: none">• 18歳以上のCOPD患者<ul style="list-style-type: none">• 自宅での呼吸サポートの状態は問わない• ATS criteria• 呼吸不全での入院@ICU<ul style="list-style-type: none">• 術後を含む• 24時間以内の侵襲的呼吸器管理（挿管もしくは気管切開チューブ）• 社会保障制度に加入• IC取得	<ul style="list-style-type: none">• 後見人を持つ人• フランス医療システムに加入していない• 妊娠/授乳中女性• 嚢胞性線維症• びまん性気管支拡張症• アセタゾラミドアレルギー• サルファ剤アレルギー• アセタゾラミドの永続的禁忌• 人工呼吸器期間をendpointにした他の介入研究への参加• 蘇生困難と判断された症例

ランダム化と割付

- 侵襲的呼吸器管理の開始から24時間以内に、コンピュータによりランダムに割付
- ランダム割付の配列は、独立した統計家によって作成
- 層別ランダム化
 - 入院前呼吸状態（呼吸状態のサポート@自宅の有無：酸素投与、NIV、気切+人工呼吸）
 - 疾患の重症度（SAPS II score 50以下/以上）
- ランダム化のリストは、患者・研究者には盲検化

介入

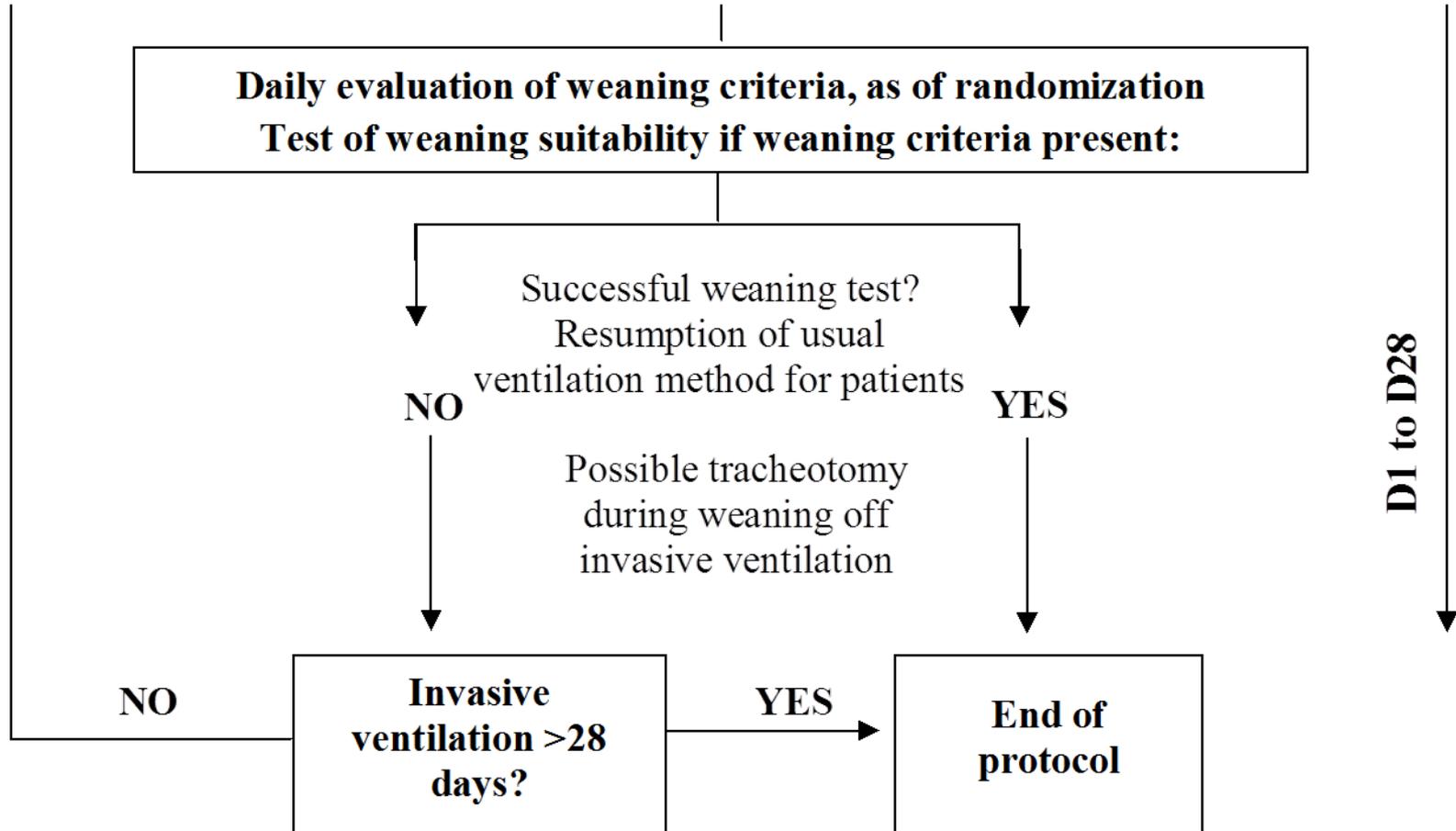


- 連日朝のABGで評価
- 担当医は、研究者とは別
- 最大28日間の投与を行う
- 他の治療は、GOLDのガイドラインに沿って担当医の自由裁量で行う
- 低K補正には注意

一時的/永続的介入禁忌

- 肝機能障害
 - Bil >8.77 mg/dLかつAST >500 U/L
 - PT ratio $<50\%$
 - 肝性昏睡の兆候
- 腎機能障害
 - Cr >2.83 mg/dL or 透析
- 副腎不全（未治療）
- 甲状腺機能低下症（未治療）
- キニジン様薬剤 or カルバマゼピンの併用
- 投与後のアナフィラキシー→中止

呼吸器離脱



呼吸器離脱

- The Sixth International Consensus Conference on Intensive Care Medicine 2005に従う
- PSVでPSを減らす or VCVでT-pieceの時間を徐々に伸ばす
 - どちらを行うかは、担当医の判断
- PEEPは、典型的には4-6 cm H₂O
- 抜管・再挿管はプロトコール化
 - 最低でも1時間のSBTクリア (FiO₂一定) で抜管
 - 抜管後の予防的NIV使用可
 - 48時間再挿管なしで、「抜管成功」と定義
 - 呼吸器離脱前の死亡や、介入しなかった症例を含めてITT解析

Outcome

■ Primary outcome

- 侵襲的呼吸器管理の期間（挿管～抜管までの時間）

■ Secondary outcome

- 検査データ：pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, BE, P/F ratio
- 臨床データ：呼吸器パラメータ（RR, TV, MV）、ウィニング期間、SBT回数、計画外抜管、VAP発症率、抜管後のNIV使用、ICU滞在期間、ICU死亡率、有害事象（28日間）



統計解析

■ サンプルサイズ

- 予備研究での、プラセボ群の平均呼吸器管理期間は12日
- アセタゾラミド群で、Primary end pointのRRRが15%と推定
- 80% powerで、 $p=0.05$ の優位差を検出するには、380症例必要

■ ITT解析

■ Per-protocol解析

- 
- 28日間の観察期間における、呼吸器離脱の可能性をKaplan-Meier法で計算
 - 2群のKaplan-Meier曲線は、ログランクテストで比較
 - 量的変数の比較
 - ≥ 30 例→t検定
 - < 30 例→Wilcoxon検定
 - 質的変数
 - カイ二乗検定 or フィッシャー正確確率検定
 - ハザード比はCoxモデルを使用して計算
 - 事後解析
 - 呼吸器管理の遷延 (≥ 96 時間)
 - PSの多用 (呼吸器管理中の $>50\%$)
 - ループ利尿薬、グルココルチコイド使用
 - 単純性代謝性アルカローシスの有無

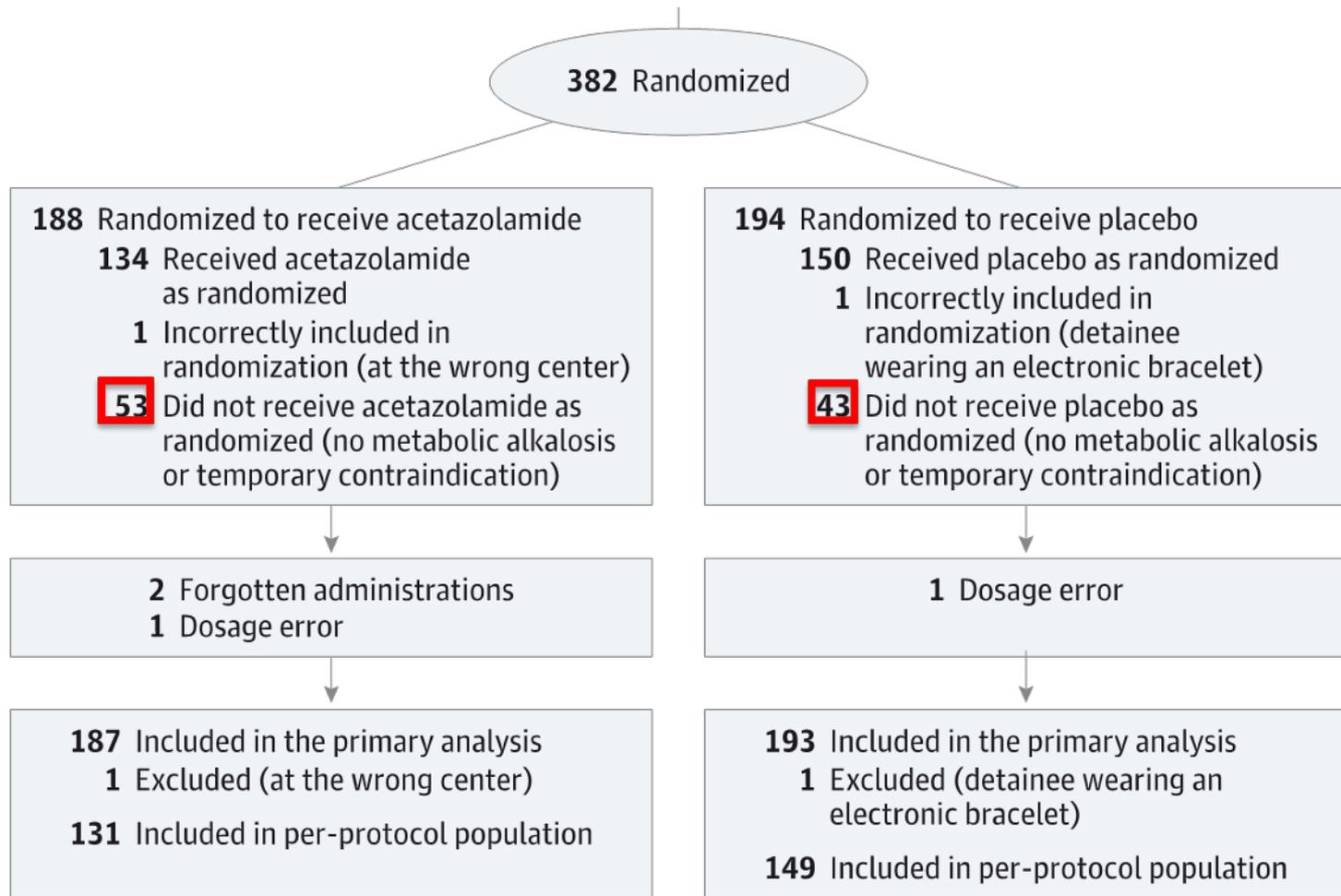
Result

694 Patients assessed for eligibility

- 312** Excluded
 - 105** Did not meet inclusion criteria
 - 53** Intubation lasted >24 h
 - 52** Declined to participate or no available next of kin
 - 154** Met exclusion criteria
 - 70** Close to death
 - 40** Had \geq contraindication to acetazolamide
 - 26** Under judicial guardianship
 - 15** Enrolled in another study
 - 2** Not affiliated with health care system
 - 1** Allergic to sulfonamides
 - 53** Other reasons
 - 41** Overlooked by investigator
 - 12** Intubation planned in <24 h

382 Randomized

ITT解析



治療薬（アセタゾラミド or プラセボ）を投与されていない人が多い（後述）

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline		
Characteristic	Study Group, Mean (SD)	
	Acetazolamide (n = 187)	Placebo (n = 193)
Age, y	69 (10)	69 (11)
Men, No. (%)	131 (70)	141 (73.1)
SAPS II score ^a	49.4 (13.9)	50 (15.1)
SOFA score ^b	7.2 (3.1)	7.1 (3.2)
BMI	27.2 (8.0)	26.7 (9.1)
Home treatment, No. (%)		
Oxygen	49 (26.2)	52 (26.9)
Noninvasive ventilation	19 (10.1)	21 (10.9)
Tracheotomy mechanical ventilation	0	1 (0.5)
Smoker or ex-smoker, No. (%)	170 (90.9)	179 (92.7)
Smoking history, pack-years	48.3 (24.7)	50.4 (22.1)
FEV ₁ , mL ^c	1232 (609)	1124 (586)
FEV ₁ /FVC ^c	0.51 (0.15)	0.53 (0.15)
>8 Weeks, No. (%)		
Systemic glucocorticoids	32 (17.1)	39 (20.2)
Loop diuretics	51 (27.3)	67 (34.7)
β ₂ -Agonists	96 (51.3)	95 (49.2)
Acetazolamide	4 (2.1)	3 (1.6)
ICU stay before randomization, median (IQR), d ^d	1 (0-1)	1 (0-1)

- 高齢
- 男性が7割
- SAPS II 50 pts
= Mortality 50%
- SOFA 7 pts
- やや肥満 (BMI 27)
- 在宅HOT or NIV 70%
- ステロイド 20%
- 利尿薬 30%
- アセタゾラミド事前使用
ほぼなし
- 新規イベントを発症して、
ICUに新規入室した症例

一秒率<0.7でCOPDの診断

*呼吸機能検査のデータは、
アセタゾラミド群 71名、
プラセボ群82名のみ

COPDの重症度

	Grade	FEV ₁ /FVC	%FEV ₁
Stage 1	Mild	<0.7	≥80% normal
Stage 2	Moderate	<0.7	50–79% normal
Stage 3	Severe	<0.7	30–39% normal
Stage 4	Very Severe	<0.7	<30% normal or <50% with Chronic respiratory failure present

1秒量 (FEV₁)

最初の1秒間で吐き出せる息の量

努力肺活量 (FVC)

思い切り息を吸ってから強く吐き出したときの息の量

1秒率 (FEV₁%)

FEV₁値をFVC値で割った値

対標準1秒量 (%FEV₁)

性、年齢、身長から求めたFEV₁の標準値に対する割合

本研究の対象患者群は、%FEV₁の記載なし。

一秒量と一秒率の値から推定すると、Moderateに分類と予想される

Causes of invasive mechanical ventilation, No. (%) ^e		
Community-acquired pneumonia	83 (44.3)	83 (43.0)
Bronchitis	37 (19.8)	33 (17.1)
Left ventricular insufficiency	43 (23.0)	32 (16.6)
Surgery	12 (6.4)	13 (6.7)
Use of sedative	4 (2.1)	17 (8.8)
Pulmonary embolism	2 (1.1)	1 (0.5)
Stroke	3 (1.6)	2 (1.0)
Others	52 (27.8)	44 (22.8)
Unknown	10 (5.3)	9 (4.7)
Endotracheal intubation/ tracheotomy at inclusion, No.	187/0	192/1
Laboratory measurements at inclusion		
pH	7.32 (0.11)	7.30 (0.12)
PaO ₂ , mm Hg	150.5 (108)	143.6 (90)
Paco ₂ , mm Hg	52.5 (16)	55.6 (17)
Serum		
Bicarbonate, mEq/L	26.9 (6.9)	27.4 (6.6)
Potassium, mEq/L	4.2 (0.7)	4.2 (0.7)
Sodium, mEq/L	138 (5.8)	139 (4.9)
Chloride, mEq/L	100.9 (8.4)	100.6 (6.8)
Protein, g/dL	5.9 (0.9)	5.9 (0.8)
Creatinine, mg/dL	1.3 (0.9)	1.2 (0.8)
Urea, mg/dL	31.4 (25.8)	29.7 (23.2)
Glucose, mg/dL	165.8 (133.3)	165.8 (79.3)
Aspartate aminotransferase, U/L	105.2 (290.6)	115.1 (448.6)
Bilirubin, mg/dL	0.8 (0.6)	0.8 (0.9)
Uric acid, mg/dL	6.3 (2.7)	5.9 (3.1)
Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	2.5 (8)	2.2 (5.7)
Hemoglobin, g/dL	1.2 (0.2)	1.2 (0.2)

侵襲的呼吸器管理の誘引	%
肺炎/気管支炎	60
左心機能不全	20
手術	6
鎮静の使用	5
肺塞栓、脳卒中、その他	

pHはむしろacidemia
2型呼吸不全の程度も軽度
HCO₃⁻ 27と軽度

肝腎機能障害はほぼなし

Table 2. Clinical Outcomes and Serious Adverse Events^a

Variable	Group, Median (Interquartile Range)		Between-Group Difference (95% CI)	P Value
	Acetazolamide (n = 187)	Placebo (n = 193)		
Primary Outcome				
Duration of invasive ventilation, h	136.5 (68.7 to 234.7)	163 (86.2 to 242.9)	-16.0 (-36.5 to 4.0)	.17
Secondary Outcomes^b				
Daily	5.6日	6.7日		有意差なし
<u>Serum bicarbonate change, mEq/L</u>	-0.3 (-1.0 to 0.4)	0.3 (-0.2 to 1.3)	<u>-0.8 (-1.2 to -0.5)</u>	<u><.001</u>
Paco ₂ change, mm Hg	-0.5 (-2.0 to 0.8)	-0.2 (-1.4 to 1)	-0.3 (-0.8 to 0.2)	.25
pH change	0 (-0.01 to 0.02)	0.01 (0 to 0.02)	-0.01 (-0.01 to -0.0)	.008
<u>PaO₂:FiO₂-ratio change, mm Hg</u>	7.8 (-1.5 to 20.5)	3.5 (-5.2 to 13.9)	<u>4.6 (0.6 to 8.6)</u>	<u>.009</u>
<u>Respiratory rate change, cycle/min</u>	0.1 (-0.8 to 1.0)	0.3 (-0.3 to 1.4)	-0.3 (-0.7 to 0.0)	.10
<u>Tidal volume change, mL</u>	4.1 (-7.1 to 28.0)	3.8 (-8.6 to 19.4)	1.3 (-4.2 to 7.5)	.72
<u>Volume-minute change, L/min</u>	0.2 (-0.2 to 0.8)	0.2 (-0.1 to -0.6)	0.0 (-0.2 to 0.2)	.72
Weaning duration, h	18.7 (3.0 to 46.5)	22.0 (3.0 to 44.3)	-0.9 (-4.3 to 1.3)	.36
Spontaneous breathing trials, d	1 (1 to 2)	1 (1 to 2)	0 (0 to 0)	.42
Tracheotomy, median (range), d	0 (0 to 21)	0 (0 to 9)	0 (0 to 0)	.67
Endotracheal intubation, No. (%)	187 (100)	192 (99.5)	0.05 (-0.05 to 1.5)	.99

■ Primary outcome

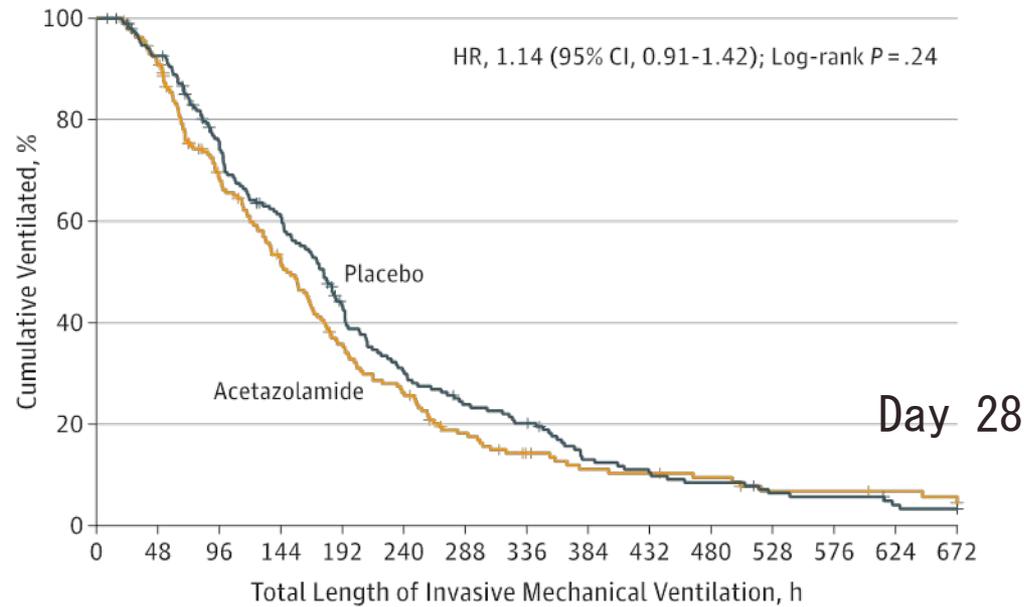
- 16時間の差があるが、統計学的有意差なし
- 予備研究の平均12日より、全体的に短い

■ Secondary outcome

- HCO₃⁻・P/F ratioで有意差あり、臨床的に有意な上昇を認めた
- しかし、呼吸刺激効果は見られなかった
- ほぼ全例挿管（1例のみ気切部を利用）/気管切開術なし

Day28の呼吸器離脱成功率は同等

Figure 2. Kaplan-Meier Curves for the Cumulative Probabilities of Being Weaned Off Invasive Ventilation



No. at risk

Acetazolamide	187	168	119	89	60	44	28	19	14	13	11	7	7	6	5
Placebo	193	174	137	108	73	51	39	33	20	16	13	9	8	5	4

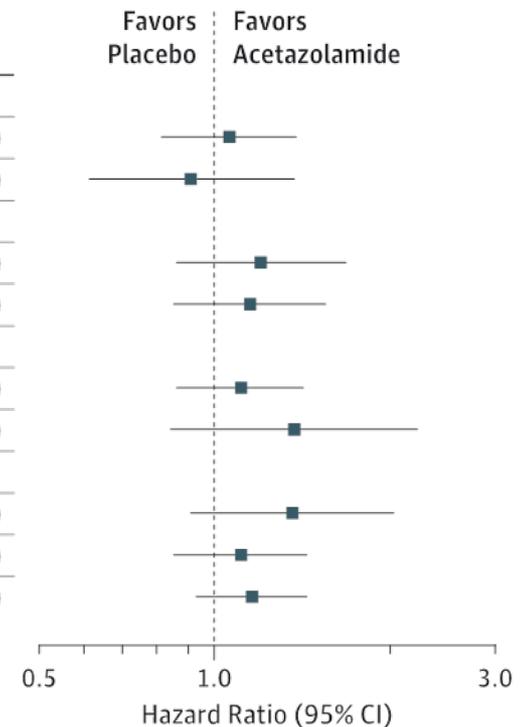
早期 (<360h) では、アセタゾラミド群の方が良好に見えるが、有意差なし

事後サブグループ解析

Figure 3. Subgroup Analyses of the Effect of Acetazolamide on the Duration of Invasive Ventilation or Weaning

A Duration of ventilation

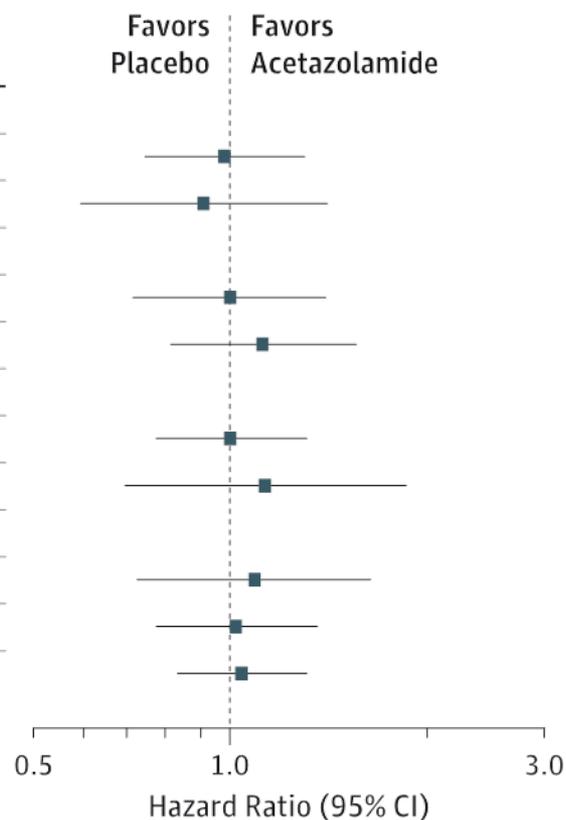
Subgroup	Acetazolamide Group, No.		Placebo Group, No.		Hazard Ratio (95% CI)
	Events ^a	Patients	Events ^a	Patients	
Acute prolonged invasive ventilation, ≥96 h					
Yes	102	119	121	137	1.06 (0.81-1.38)
No	57	68	45	56	0.91 (0.61-1.37)
Pressure support ventilation >50% of the weaning period					
Yes	62	66	83	87	1.20 (0.86-1.68)
No	93	117	82	103	1.15 (0.85-1.55)
Loop diuretics or corticosteroids					
Yes	121	141	128	143	1.11 (0.86-1.42)
No	34	42	37	47	1.37 (0.84-2.23)
Pure metabolic alkalosis at baseline					
Yes	55	59	48	50	1.36 (0.91-2.03)
No	104	128	118	143	1.11 (0.85-1.44)
Overall	166	187	159	193	1.16 (0.93-1.44)



いずれも統計学的有意差なし

B Duration of weaning

Subgroup	Acetazolamide Group, No.		Placebo Group, No.		Hazard Ratio (95% CI)
	Events ^a	Patients	Events ^a	Patients	
Acute prolonged invasive ventilation, ≥96 h					
Yes	93	99	111	112	0.98 (0.74-1.30)
No	50	51	42	43	0.91 (0.59-1.41)
Pressure support ventilation >50% of the weaning period					
Yes	59	62	82	83	1.00 (0.71-1.40)
No	80	84	70	71	1.12 (0.81-1.56)
Loop diuretics or corticosteroids					
Yes	108	113	118	120	1.00 (0.77-1.31)
No	31	33	34	34	1.13 (0.69-1.86)
Pure metabolic alkalosis at baseline					
Yes	51	53	45	45	1.09 (0.72-1.64)
No	92	97	108	110	1.02 (0.77-1.36)
Overall	143	150	153	155	1.04 (0.83-1.31)



Use of noninvasive ventilation after extubation, No. (%)	62 (33.1)	72 (37.3)	-4.2 (-13.8 to 5.5)	.39
Successful weaning, No. (%) ^c	118 (74.7)	127 (78.4)	-3.7 (-13.1 to 5.6)	.43
Unplanned extubation, median (range), d	0 (0 to 2)	0 (0 to 1)	0 (0 to 0)	.65
VAP episodes, No. (%)	23 (12.3)	33 (17.1)	-4.8 (-12.0 to 2.4)	.18
<u>Duration of ICU stay, d</u>	10 (6 to 17)	10 (7 to 18)	<u>-2.1 (-6.1 to 1.9)</u>	.30
<u>In-ICU mortality, No. (%)</u>	22 (11.7)	26 (13.4)	<u>-1 (-2 to 0)</u>	.61
<u>Serious adverse events, No. (%)^d</u>	6 (0.03)	7 (0.04)	<u>-0.4 (-4.1 to 3.2)</u>	.82
Days receiving treatment				
Loop diuretics	1 (0 to 4)	1 (0 to 4)	0 (0 to 0)	.55
Systemic glucocorticoids	0 (0 to 3)	0 (0 to 4)	0 (0 to 0)	.29
β_2 -Agonists	0 (0 to 4)	1 (0 to 6)	0 (0 to 0)	.07
Catecholamines	1 (0 to 3)	1 (0 to 3)	0 (0 to 0)	.98
Test-treatment doses	2 (0 to 5)	6 (1 to 13)	-2 (-4 to -1)	<.001
<u>Metabolic alkalosis, d^e</u>	2 (1 to 4)	4 (2 to 8)	<u>-1 (-2 to -1)</u>	<.001
Temporary contraindication to test treatment, median (range), d	0 (0 to 10)	0 (0 to 7)	0 (0 to 0)	.16
Pressure-support ventilation, d	2 (1 to 5)	2 (1 to 5)	0 (-1 to 0)	.22
Volume-assisted ventilation, d	3 (1 to 5)	3 (1 to 6)	0 (-1 to 0)	.52
Left ventricular ejection fraction at weaning, % ^f	55 (40 to 60)	50 (42 to 60)	0 (-5 to 5)	.86

- ICU滞在日数の減少や、ICU死亡率の改善には至らず
- 代謝性アルカローシスの日数は、アセタゾラミド群で減少した
- 併用治療薬、呼吸器モードは同等
- 有害事象発生率は同等

	アセタゾラミド群	プラセボ群	P値
治療薬介入なし	53 (28.3%)	43 (22.2%)	0.17

Discussion

- 
- 統計学的有意差は出なかったが、16時間という差は臨床的には意義があるのでは？
 - 平均呼吸器管理期間が、想定より短かったため、10%の差を検出する研究デザインであれば、統計学的有意差が出たかもしれない
 - 治療薬がほとんど投与されていない
 - アルカローシスの程度、禁忌などで
 - 呼吸刺激には、 HCO_3^- を最低 5 mEq/L 下げる必要あり
 - 軽度の低下 (0.8 mEq/L) にとどまっている
 - 選択的炭酸脱水素酵素阻害薬？
 - 高用量アセタゾラミド→呼吸仕事量↑で逆効果？



Limitation

- 混合性代謝性アルカローシスが介入不要なほど軽度であった
 - しかし、有効性を示唆した先行研究でも、混合性代謝性アルカローシス
 - サブグループ解析でも、単純性アルカローシス群で反応が良かった訳ではなし
- 人工呼吸器離脱やICUでのアウトカムに影響を強く及ぼす因子の存在
 - 年齢、高度な流速制限、ステロイド長期使用、お横隔膜の萎縮

まとめ

- 侵襲的呼吸器管理されているCOPD患者に対して、高用量アセタゾラミドを投与しても、呼吸器離脱までの期間を短縮できなかった
- 代謝性アルカローシスは是正するが、呼吸刺激作用は認めなかった

私見

- プラセボ群の呼吸器離脱期間も平均6日と決して長くはない
 - 無理に離脱を早める対象ではなし
- COPDの軽症～中等症に無効であることはわかった
- しかし、本来の適応である重症のCOPD群での効果は不明
- 対象を重症2型呼吸不全（ HCO_3^- が高値）に絞れば、有効な可能性は残されている

自施設への臨床応用

- COPDの人工呼吸器管理でのアセタゾラミド投与はルーチンでは使わない
- しかし有害性もなく、高度な代謝性アルカローシス、長期呼吸器管理、重症2型呼吸不全には使用を検討しても良い
- 使う場合は、保険を加味すると500mg/日が限度