

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CO<sub>2</sub>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HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>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（ $\geq 1000$ 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  $\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mEq/L}$ ) 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

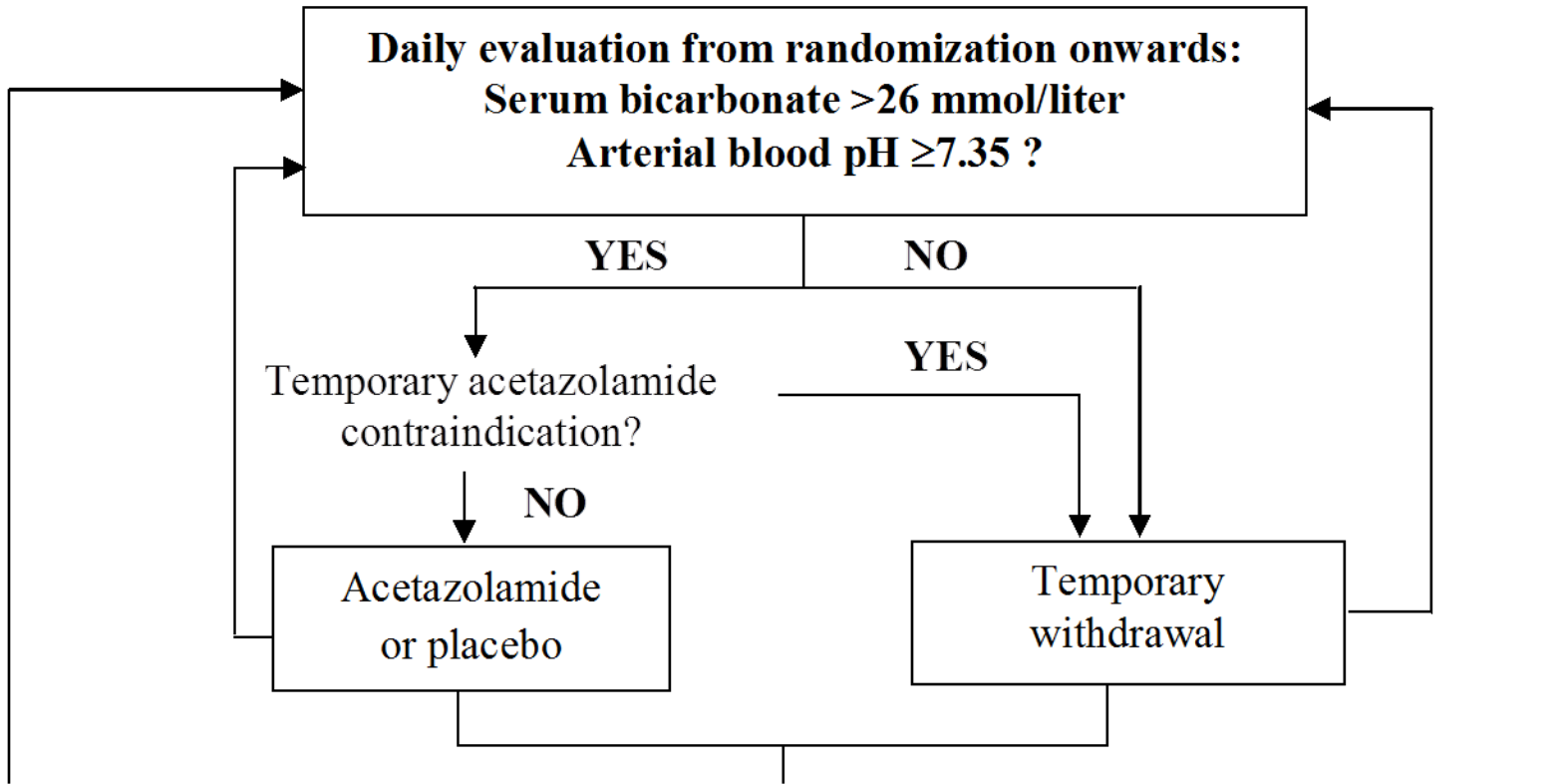
# 対象

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

# 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



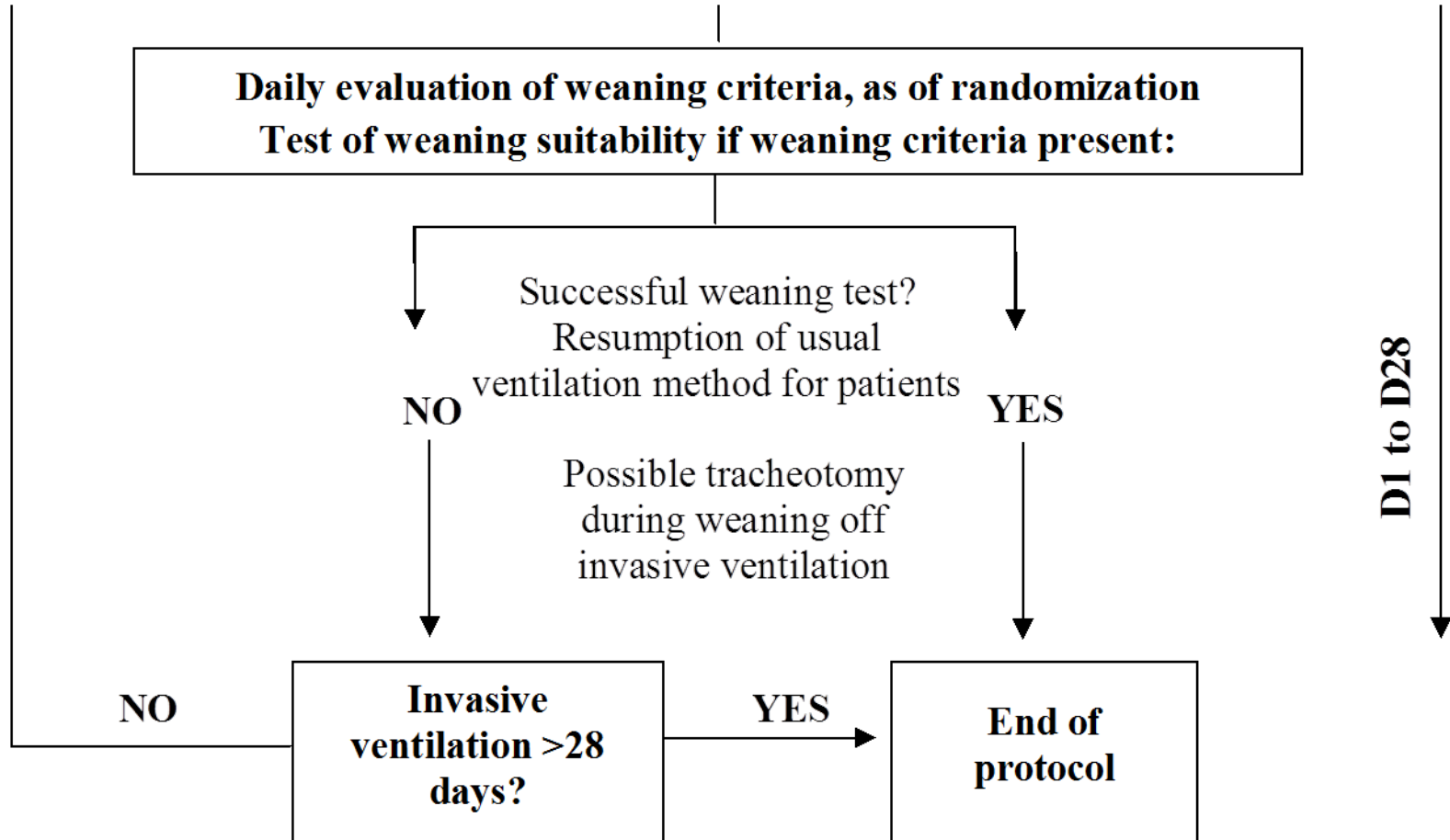
- 連日朝のABGで評価
- 担当医は、研究者とは別
- 最大28日間の投与を行う
- 他の治療は、GOLDのガイドラインに沿って担当医の自由裁量で行う
- 低K補正には注意

# 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 H<sub>2</sub>O
- 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 (FiO<sub>2</sub>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, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 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
    - $\geq 30$ 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 ( $\geq 96$ 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

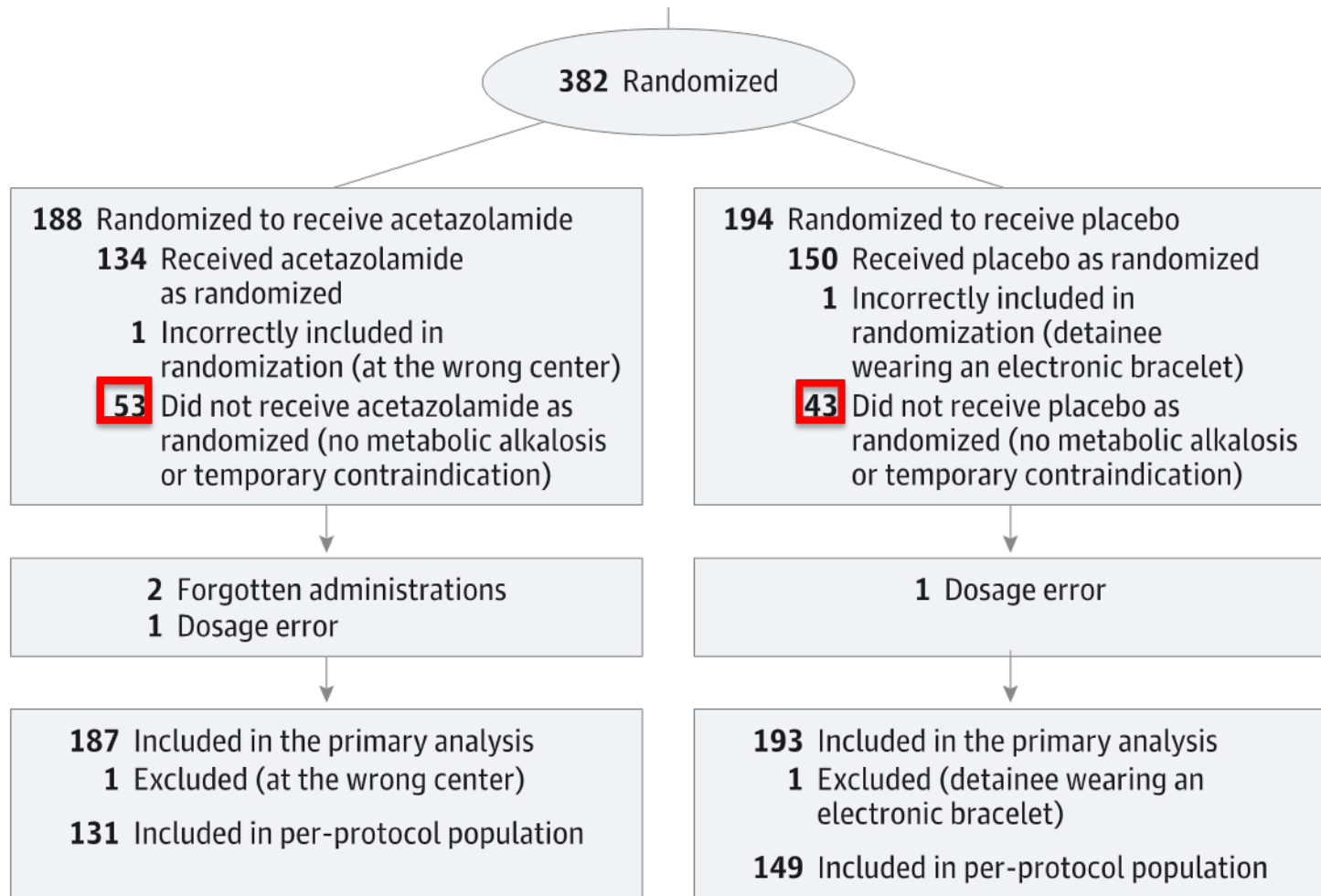
Result

**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）



| 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 <sup>a</sup>                                  | 49.4 (13.9)             | 50 (15.1)         |
| SOFA score <sup>b</sup>                                     | 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 <sub>1</sub> , mL <sup>c</sup>                          | 1232 (609)              | 1124 (586)        |
| FEV <sub>1</sub> /FVC <sup>c</sup>                          | 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 <sub>2</sub> -Agonists                                    | 96 (51.3)               | 95 (49.2)         |
| Acetazolamide   | 4 (2.1)                 | 3 (1.6)           |
| ICU stay before randomization, median (IQR), d <sup>d</sup> | 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 <sub>1</sub> /FVC | %FEV <sub>1</sub>  |
|---------|-------------|-----------------------|--|
| 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 (FEV<sub>1</sub>)

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 (FEV<sub>1</sub>%)

FEV<sub>1</sub>値をFVC値で割った値

対標準1秒量 (%FEV<sub>1</sub>)

性、年齢、身長から求めたFEV<sub>1</sub>の標準値に対する割合

本研究の対象患者群は、%FEV<sub>1</sub>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. (%) <sup>e</sup> |               |               |
|---|---------------|---------------|
| 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/<br>tracheotomy at inclusion, No.       | 187/0         | 192/1         |
| Laboratory measurements at inclusion                            |               |               |
| pH  | 7.32 (0.11)   | 7.30 (0.12)   |
| PaO <sub>2</sub> , mm Hg  | 150.5 (108)   | 143.6 (90)    |
| Paco <sub>2</sub> , 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,<br>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  
HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 27と軽度

肝腎機能障害はほぼなし

Table 2. Clinical Outcomes and Serious Adverse Events<sup>a</sup>

| Variable   | Group, Median (Interquartile Range) |                     | Between-Group Difference (95% CI) | P Value         |
|--|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------|
|  | Acetazolamide (n = 187)             | Placebo (n = 193)   |                                   |                 |
| <b>Primary Outcome</b>                                     |                                     |                     |                                   |                 |
| 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             |
| <b>Secondary Outcomes<sup>b</sup></b>                      |                                     |                     |                                   |                 |
| Daily  | <b>5.6日</b>                         | <b>6.7日</b>         |                                   | 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</u> (-1.2 to -0.5)        | <u>&lt;.001</u> |
| Paco <sub>2</sub> 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>PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>-ratio change, mm Hg</u> | 7.8 (-1.5 to 20.5)                  | 3.5 (-5.2 to 13.9)  | <u>4.6</u> (0.6 to 8.6)           | <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

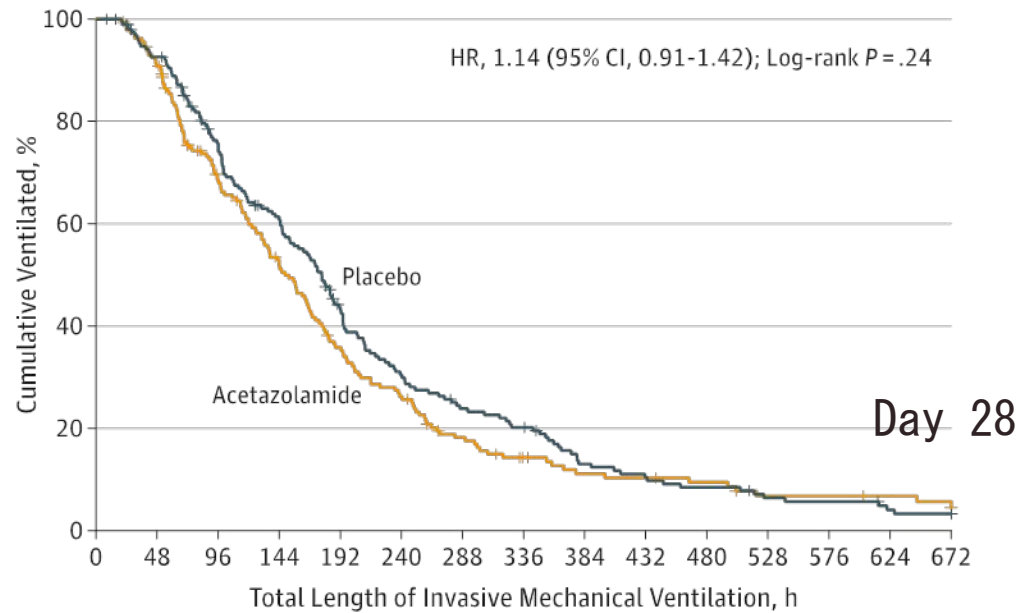
- 16時間の差があるが、統計学的有意差なし
- 予備研究の平均12日より、全体的に短い

■ Secondary outcome

- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>・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 |

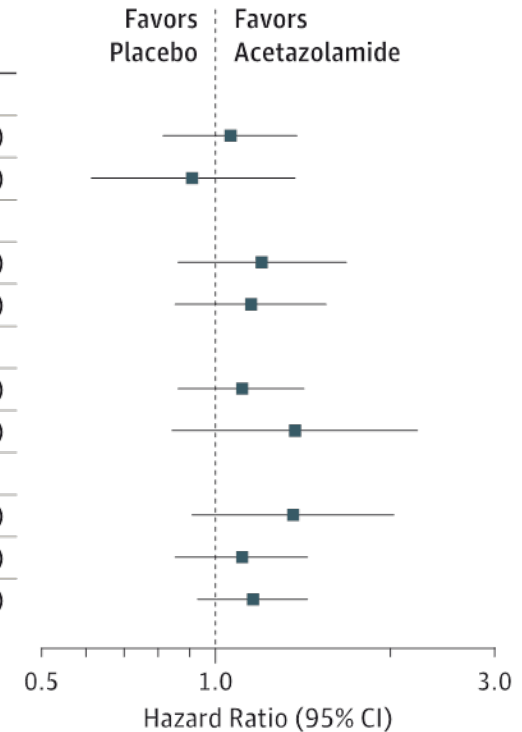
早期 (<360h) では、アセタゾラミド群の方が良好に見えるが、有意差なし

# 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

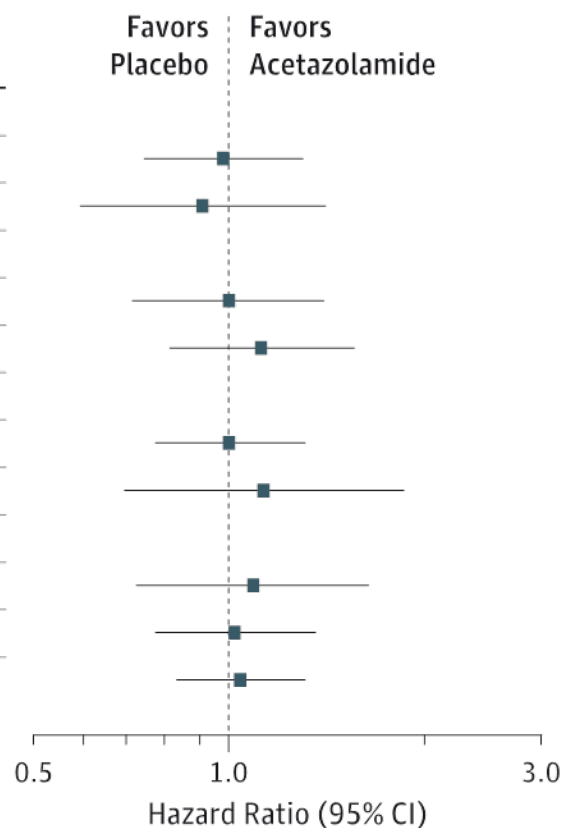
| Subgroup  | Acetazolamide Group, No. |          | Placebo Group, No.  |          | Hazard Ratio (95% CI) |
|---|--------------------------|----------|---------------------|----------|-----------------------|
|   | Events <sup>a</sup>      | Patients | Events <sup>a</sup> | Patients |                       |
| 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 <sup>a</sup>      | Patients | Events <sup>a</sup> | 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. (%) <sup>c</sup>                        | 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. (%)<sup>d</sup></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   |
| $\beta_2$ -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<sup>e</sup></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, % <sup>f</sup>   | 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、 $\text{HCO}_3^-$  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（ $\text{HCO}_3^-$ 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