

Journal Club 2017/10/3

# 抜管後喉頭浮腫に対する 予防的ステロイド

聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院

救命救急センター

PGY5 長野 光

# 抜管後喉頭浮腫

(post-extubation laryngeal edema)

- ・ **抜管後喘鳴** (**PES** : post-extubation stridor) によって診断
- ・ PESは「上気道狭窄部位を吸気・呼気が通過することにより生じる**高調音**」と定義されることが多い
- ・ 通常「**抜管後喉頭浮腫** ≡ **PES**」と考える



(<https://www.slideshare.net/nautsilairatana/>

mvss-part-v-weaning-liberation-from-mechanical-ventilationより抜粋)

# 抜管後喉頭浮腫

(post-extubation laryngeal edema)

- ・ 頻度は**4~30%**とバラツキあり (∵各研究により定義が異なる)
- ・ 抜管から喉頭浮腫出現までの時間は、  
**30分以内が82%、5分以内が47%** (Lancet 2007;369:1083-9)
- ・ **再挿管の増加、人工呼吸管理期間の延長、ICU滞在期間の延長**と関連がある (J Intensive Care Med. 2017 Jan 1:885066617700095)
- ・ 再挿管となった患者の**死亡率は43%と高い**  
(Chest 1997;112:186-92)

# 喉頭浮腫のリスク因子

- ・ 挿管期間が長い (**36時間~6日以上**と定義にバラツキあり)
- ・ 太い気管チューブ (**男性>8mm、女性>7mm**)

＊チューブ径/喉頭径の比>45%という指標もある

## ・ 女性

- ・ APACHE II スコアが高い
- ・ GCS<8
- ・ 80歳以上

## ・ 外傷での挿管

## ・ 誤嚥

## ・ 気管支喘息の既往歴

## ・ 筋弛緩なし・鎮静なしでの挿管

## ・ NGT・OGTが入っている

(Anesthesiology 1992;77:245-51)

(Otolaryngol Head Neck Surg 1994;111:453-9)

(Respir Care 2005;50:1632-38)

(Lancet 2007;369:1083-9)

(Intensive Care Med 2010;36:991-8)

# 抜管後喉頭浮腫の予測

# 抜管後喉頭浮腫の予測のための

## ーカフリークテストー

### ① 質的評価：

カフをデフレートしてリークの音（声漏れ）が聞こえるか評価（必要であれば頸部聴診）

### ② 量的評価：

カフをデフレートして人工呼吸器で吸気量と呼気量の差（カフリークボリューム）を測定して評価

(Chest 1996;110:1035-40)

# カフリークテストの具体的方法

- ① **口腔内吸引・気管内吸引・カフ上吸引**を事前に行う
- ② 人工呼吸器の設定は**A/C**とする
- ③ カフを入れた状態で**吸気・呼気の $V_T$** を人工呼吸器のモニターを用いて記録
- ④ カフを抜く
- ⑤ 患者の呼吸状態が安定したところで、**連続6呼吸サイクルの呼気 $V_T$** を記録する
- ⑥ 6サイクルのうち**低い方の3サイクルの測定値の平均値**を算出する
- ⑦ カフを入れた状態の吸気 $V_T$ とカフを抜いた状態の呼気 $V_T$ の差を算出する（=**カフリークボリューム**）

(Chest 1996;110:1035-40)

# カフリークテストの判定

▶判定：カフリークテスト陽性（＝喉頭浮腫あり）

・ カフリークボリューム $\leq 110\text{mL}$

(Chest 1996;110:1035-40)

・ カフリークボリュームが $V_T$ の24%をcut off  
として用いる場合もある

(Crit Care Med 2006;34:1345-50)

# カフリークテストの有用性

## – 抜管後喘鳴の発生の予測 –

- ・ カフリークボリューム **110mL** をカットオフ値とすると、**PPV\*0.80/NPV\*0.98** (Chest 1996;110:1035-40)
- ・ カフリーク率 **10%** をカットオフ値とすると、**PPV0.64/NPV0.94** (J Am Coll Surg 2000;190:682-7)

\*PPV : positive predictive value (陽性的中率)

\*NPV : negative predictive value (陰性的中率)

# カフリークテストの有用性

Predictive value of the cuff leak test

Author	Year	Cuff leak cut off		Outcome	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
		Volume (ml)	Percentage of tidal volume <sup>a</sup>					
Miller and Cole [27]	1996	110		PES	0.67	0.99	0.80	0.98
Jaber and colleagues[30]	2003	130	12	PES	0.85	0.95	0.69	0.98
de Bast and colleagues [36]	2002		15.5	Reintubation	0.75	0.72	0.25	0.96
Sandhu and colleagues [26]	2000		10.0	PES or reintubation	0.54	0.96	0.64	0.94
Wang and colleagues [14]	2007	88		PES			0.55	0.91
Maury and colleagues [25]	2004	0		PES	1.00	0.80	0.15	1.00
Chung and colleagues [55]	2006	140		Laryngeal edema	0.89	0.90	0.84	0.93
Engoren [56]	1999	110		PES	0.00	0.96	0.00	0.99
Kriner and colleagues [8]	2005	110		PES	0.50	0.84	0.12	0.97
Cheng and colleagues [3]	2006		18.0	PES	0.85	0.72	0.21	0.98

- ・ カフリークテストのcut offは研究により様々
- ・ **感度・PPVが低い**という報告が多い

# カフリークテストの**限界**

- ・ SR\* (11研究、N=2303) において、
  - ▶ 抜管後上気道狭窄とカフリークテスト陽性：  
→ LR+5.90/**LR-0.48**
  - ▶ 再挿管とカフリークテスト陽性：  
→ LR+4.04/**LR-0.46**

(Intensive Care Med 2009;35:1171-79)

カフリークテスト陽性の場合には高い確率で抜管後喉頭浮腫を予測できるが、**カフリークテスト陰性**であっても**抜管後喉頭浮腫の可能性を否定できない**

# 抜管後喉頭浮腫に対する 予防的ステロイド投与の有効性

# 抜管後喉頭浮腫に対するステロイド投与の有効性を検討した報告

Study	年	ステロイドの種類	投与経路	用量	投与時期と間隔	喉頭浮腫			再挿管		
						ステロイド群	プラセボ	p値	ステロイド群	プラセボ	p値
Gaussorogues	1987	mPSL*	IV* IM*	40mg ×1回	30分前に 単回のみ	4/138	2/138	N.S.	2/138	0/138	N.S.
Darmon	1992	DEX*	IV	8mg ×1回	1時間前に 単回のみ	27/343	32/351	N.S.	18/343	20/351	N.S.
Ho	1996	HC*	IV	100mg ×1回	1時間前に 単回のみ	7/39	10/38	N.S.	0/39	1/38	N.S.
Cheng	2006	mPSL	IV	40mg ×1回	24時間前 に単回のみ	5/43	13/43	p<0.05	2/43	8/43	p<0.05
		mPSL	IV	40mg ×4回	24時間前 からq6hr	3/42	13/43	p<0.05	3/42	8/43	p<0.05
François	2007	mPSL	IV	20mg ×4回	12時間前 からq4hr	11/355	76/343	p<0.0001	1/355	14/343	p=0.02
Lee	2007	DEX	IV	5mg ×4回	24時間前 からq6hr	4/40	11/40	p=0.037	1/40	2/40	N.S.

\*mPSL：メチルプレドニゾロン      \*IV：静注  
 \*DEX：デキサメタゾン                \*IM：筋注  
 \*HC：ヒドロコルチゾン

# 抜管後喉頭浮腫に対するステロイド投与の有効性を検討した報告

Study	年	ステロイドの種類	投与経路	用量	投与時期と間隔	喉頭浮腫			再挿管		
						ステロイド群	プラセボ	p値	ステロイド群	プラセボ	p値
Gaussorogues	1987	mPSL	IV IM	40mg ×1回	30分前に 単回のみ	4/138	2/138	N.S.	2/138	0/138	N.S.
Darmon	1992	DEX	IV	8mg ×1回	1時間前に 単回のみ	27/343	32/351	N.S.	18/343	20/351	N.S.
Ho	1996	HC	IV	100mg ×1回	1時間前に 単回のみ	7/39	10/38	N.S.	0/39	1/38	N.S.
Cheng	2006	mPSL	IV	40mg ×1回	24時間前 に単回のみ	5/43	13/43	p<0.05	2/43	8/43	p<0.05
		mPSL	IV	40mg ×4回	24時間前 からq6hr	3/42	13/43	p<0.05	3/42	8/43	p<0.05
François	2007	mPSL	IV	20mg ×4回	12時間前 からq4hr	11/355	76/343	p<0.0001	1/355	14/343	p=0.02
Lee	2007	DEX	IV	5mg ×4回	24時間前 からq6hr	4/40	11/40	p=0.037	1/40	2/40	N.S.

# 抜管後喉頭浮腫に対するステロイド投与の有効性を検討した報告

Study	年	ステロイドの種類	投与経路	用量	投与時期と間隔	喉頭浮腫			再挿管		
						ステロイド群	プラセボ	p値	ステロイド群	プラセボ	p値
Gaussorogues	1987	mPSL	IV IM	40mg ×1回	30分前に 単回のみ	4/138	2/138	N.S.	2/138	0/138	N.S.
Darmon	1992	DEX	IV	8mg ×1回	1時間前に 単回のみ	27/343	32/351	N.S.	18/343	20/351	N.S.
Ho	1996	HC	IV	100mg ×1回	1時間前に 単回のみ	7/39	10/38	N.S.	0/39	1/38	N.S.
Cheng	2006	mPSL	IV	40mg ×1回	24時間前 に単回のみ	5/43	13/43	p<0.05	2/43	8/43	p<0.05
		mPSL	IV	40mg ×4回	24時間前 からq6hr	3/42	13/43	p<0.05	3/42	8/43	p<0.05
François	2007	mPSL	IV	20mg ×4回	12時間前 からq4hr	11/355	76/343	p<0.0001	1/355	14/343	p=0.02
Lee	2007	DEX	IV	5mg ×4回	24時間前 からq6hr	4/40	11/40	p=0.037	1/40	2/40	N.S.

# 抜管後喉頭浮腫に対するステロイド投与の有効性を検討した報告

Study	年	ステロイドの種類	投与経路	用量	投与時期と間隔	喉頭浮腫			再挿管		
						ステロイド群	プラセボ	p値	ステロイド群	プラセボ	p値
Gaussorogues	1987	mPSL	IV	40mg ×1回	30分前に 単回のみ	4/138	2/138	N.S.	2/138	0/138	N.S.
Darmon	19									51	N.S.
Ho	1996	HC	IV	100mg ×1回	1時間前に 単回のみ	7/39	10/38	N.S.	0/39	1/38	N.S.
Cheng	2006	mPSL	IV	40mg ×1回	24時間前 に単回のみ	5/43	13/43	p<0.05	2/43	8/43	p<0.05
François	2007	mPSL	IV	×4回	からq4hr	11/555	76/545	p<0.0001	17/555	14/343	p=0,02
Lee	2007	DEX	IV	5mg ×4回	24時間前 からq6hr	4/40	11/40	p=0.037	1/40	2/40	N.S.

単回投与 & 30分～1時間前投与

頻回投与 & 12～24時間前投与

# 抜管後喉頭浮腫に対するステロイド投与の有効性を検討した報告

著者	年	ステロイド	投与	用量	投与時期と回数	喉頭浮腫	再挿管				
1990年代までのRCTでは抜管後喉頭浮腫に対する予防的ステロイド（ <b>単回投与&amp;30分~1時間前投与</b> ）の投与の <b>有用性は乏しい</b> とされた						32/351	N.S.	18/343	20/351	N.S.	
Ho	1996	HC	IV	100mg × 1回	1時間前に単回のみ	7/39	10/38	N.S.	0/39	1/38	N.S.
		mPSL	IV	40mg × 1回	24時間前に単回のみ	5/43	13/43	p<0.05	2/43	8/43	p<0.05



2006年にChengらのRCTにて予防的ステロイドの有効性が再度検討され、**頻回投与&早期投与**が重要であることが示され、Françoisらが最大規模のRCTを施行してその有用性が確立された

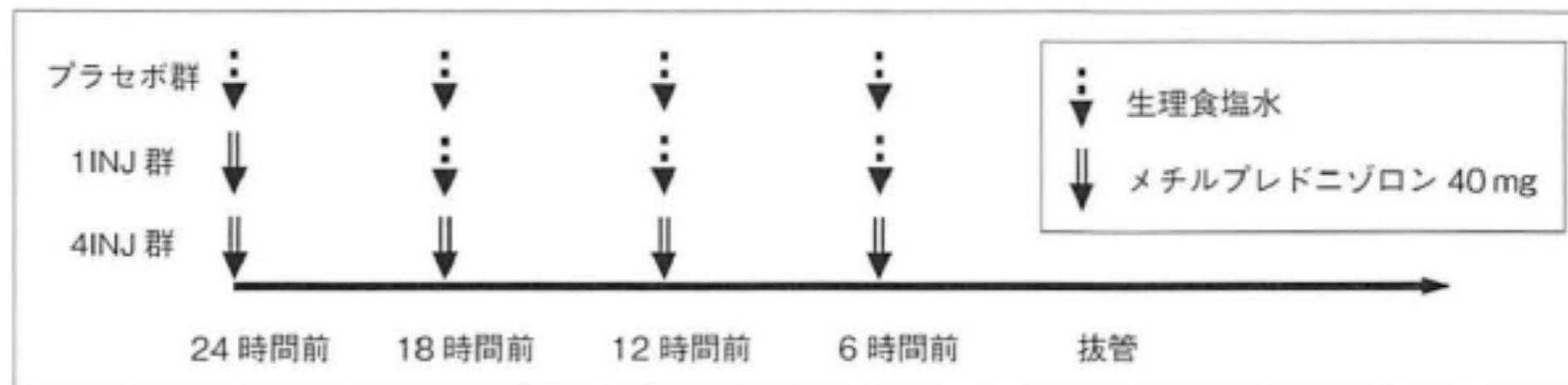
# 抜管後喉頭浮腫に対するステロイド投与の有効性を検討した報告

Study	Year	ステロイド投与	用量	投与時期と	喉頭浮腫	再挿管	p値
Schiffman	1990	40mg	40mg	30分前	単回投与	30分	N.S.
Darmon	1990	40mg	40mg	30分前	単回投与	30分	N.S.
Ho	1990	40mg	40mg	30分前	単回投与	30分	N.S.
Francis	2007	DEX	4mg	4回	頻回投与	4回	<0.05
Lee	2007	DEX	4mg	4回	頻回投与	4回	<0.05

現時点では  
抜管**12~24時間前**からの  
ステロイド**頻回投与**の有効性が確立  
性が再度検討され、頻回投与&早期投与が重要であること  
とが示され、Francisらが最大規模のRCTを施行して  
その有効性が確立された

# ChengらのRCT (2006)

- ・ 多施設 DB-RCT、N=**128**
- ・ 24時間以上の人工呼吸器管理を受けた成人患者、**カフリークテストでリーク率<24%**
- ・ プラセボ（生食、合計4回静注） vs.  
抜管**24時間前**にmPSL40mg**単回**静注（**1INJ**群） vs.  
抜管**24時間前**から6時間毎にmPSL40mgを合計**4回**静注（**4INJ**群）



(INTENSIVIST 2012 vol.4 no.4:p691より引用)

(Crit Care Med 2006;34:1345-50)

# ChengらのRCT (2006)

- ・ 抜管後喘鳴はプラセボと比較して、**1INJ群と4INJ群ともに有意に減少** (プラセボ 30.2% vs. 1INJ群 11.6% vs. 4INJ群 7.1%、 $p < 0.05$ )
- ・ 再挿管率はプラセボと比較して、**1INJ群と4INJ群ともに有意に減少** (プラセボ 18.6% vs. 1INJ群 4.7% vs. 4INJ群 7.1%、 $p < 0.05$ )

(Crit Care Med 2006;34:1345-50)

# FrançoisらのRCT (2007)

- ・ 多施設DB-RCT、N=**761** (今まで**最大**規模)
- ・ 36時間以上の人工呼吸器管理を受けた成人患者
- ・ プラセボ vs.  
 抜管**12時間前**から4時間毎にmPSL20mgを合計**4回**静注
- ・ 抜管後喉頭浮腫は**有意に減少** (プラセボ22% vs. ステロイド群3%、 $p < 0.0001$ )
- ・ 喉頭浮腫による再挿管も**有意に減少** (プラセボ54% vs. ステロイド群8%、 $p = 0.005$ )

(Lancet 2007;369:1083-9)

予防的ステロイド投与の  
有効性を検討した  
SR・メタ解析

# Cochrane 2009のSR

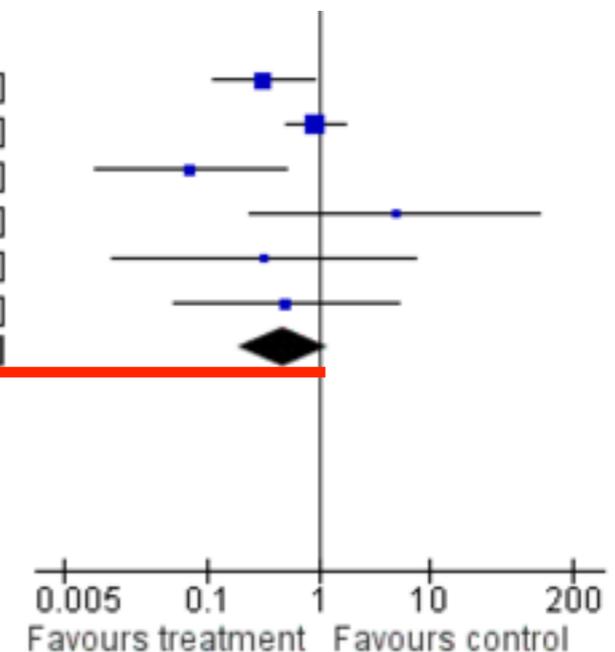
- ICUの人工呼吸器管理中の新生児、小児、成人を対象とした11 RCT (成人は**6 RCT**)、N=2301 (成人は**1953**)

## 【再挿管】

### 1.1.3 Adults

Cheng 2006	5	85	8	43	26.4%	0.32 [0.11, 0.91]
Darmon 1992	18	343	20	351	33.9%	0.92 [0.50, 1.71]
Francois 2007	1	355	14	343	13.8%	0.07 [0.01, 0.52]
Gaussorgues 1987	2	138	0	138	7.6%	5.00 [0.24, 103.20]
Ho 1996	0	39	1	38	7.1%	0.33 [0.01, 7.74]
Lee 2007	1	40	2	40	11.2%	0.50 [0.05, 5.30]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>1000</b>		<b>953</b>	<b>100.0%</b>		<b>0.48 [0.19, 1.22]</b>

Total events 27 45  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.57; Chi<sup>2</sup> = 9.95, df = 5 (P = 0.08); I<sup>2</sup> = 50%  
 Test for overall effect: Z = 1.55 (P = 0.12)

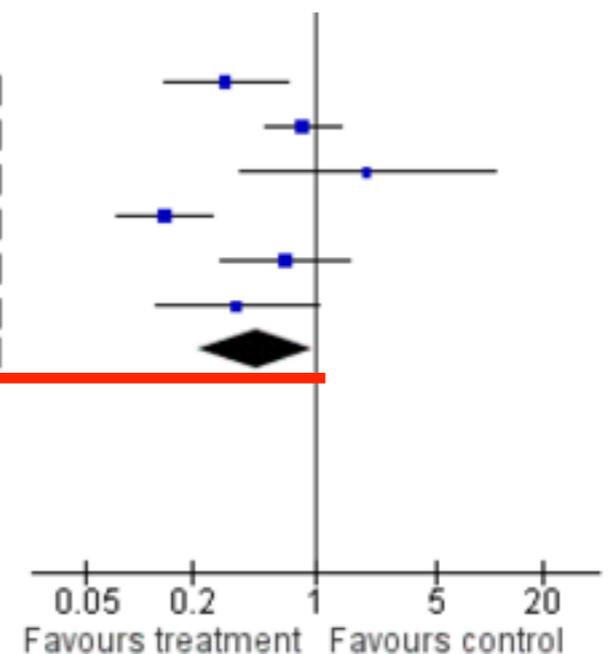


## 【抜管後喘鳴】

### 1.2.3 Adults

Cheng 2006	8	85	13	43	17.6%	0.31 [0.14, 0.69]
Darmon 1992	27	343	32	351	20.1%	0.86 [0.53, 1.41]
Gaussorgues 1987	4	138	2	138	10.5%	2.00 [0.37, 10.74]
Francois 2007	11	355	76	343	19.2%	0.14 [0.08, 0.26]
Ho 1996	7	39	10	38	17.1%	0.68 [0.29, 1.61]
Lee 2007	4	40	11	40	15.4%	0.36 [0.13, 1.05]
<b>Subtotal (95% CI)</b>	<b>1000</b>		<b>953</b>	<b>100.0%</b>		<b>0.47 [0.22, 0.99]</b>

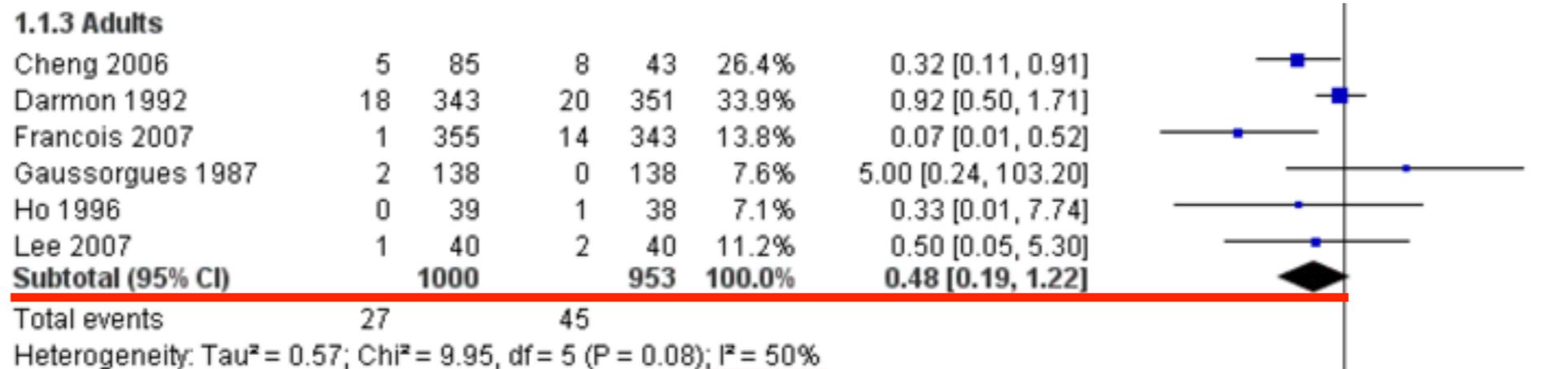
Total events 61 144  
 Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.67; Chi<sup>2</sup> = 26.36, df = 5 (P < 0.0001); I<sup>2</sup> = 81%  
 Test for overall effect: Z = 1.98 (P = 0.05)



# Cochrane 2009のSR

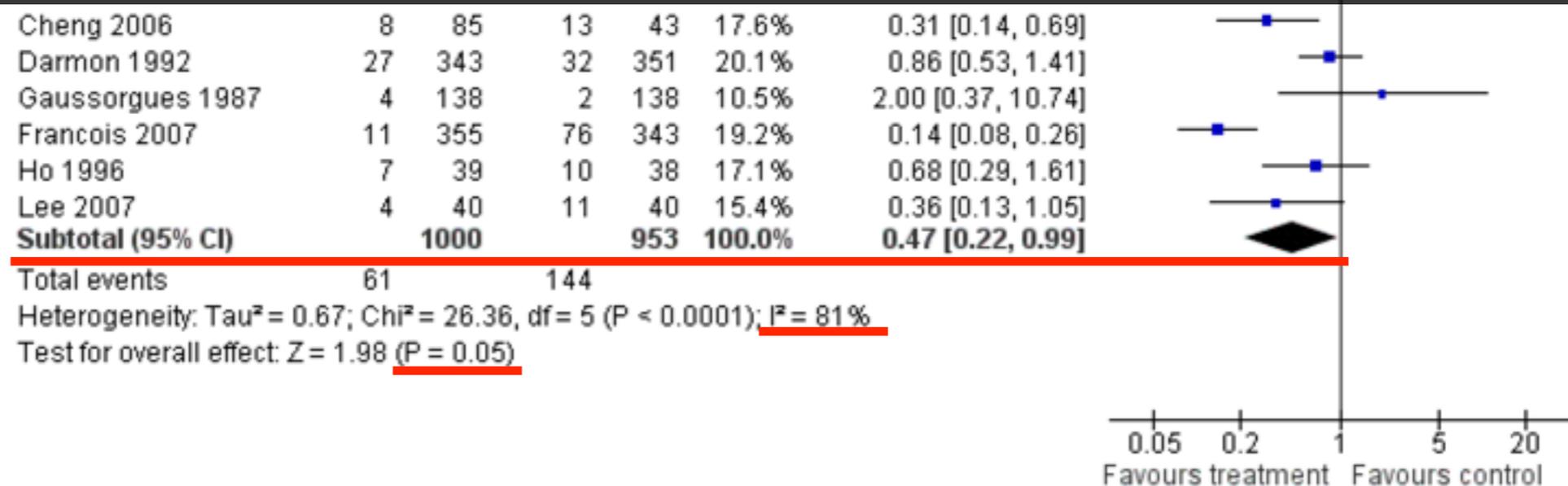
- ICUの人工呼吸器管理中の新生児、小児、成人を対象とした11 RCT (成人は**6 RCT**)、N=2301 (成人は**1953**)

## 【再挿管】



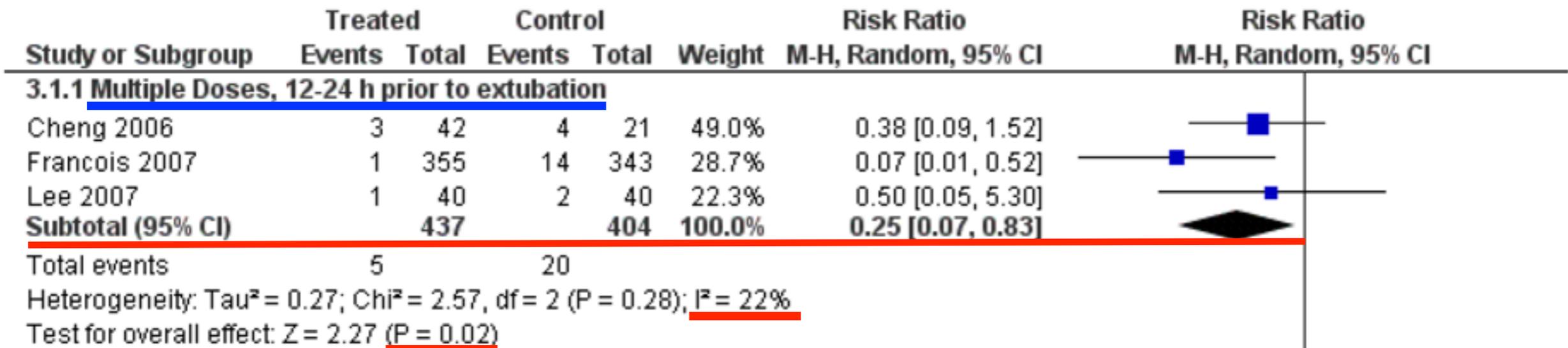
成人において再挿管 (RR=0.48) や抜管後喘鳴 (RR=0.47) を有意に減らさなかった

## 【抜管後喘鳴】

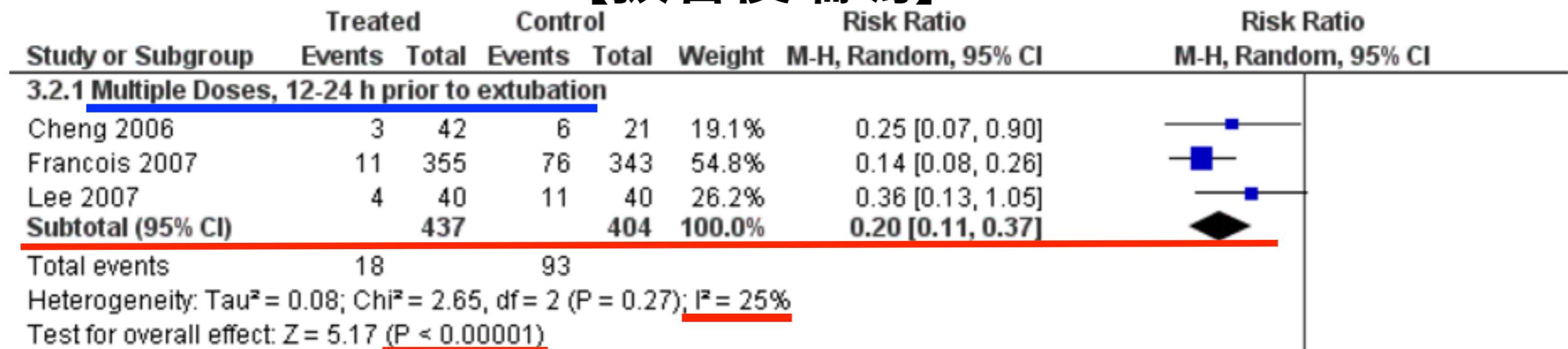


# Cochrane 2009のSR

## 【再挿管】

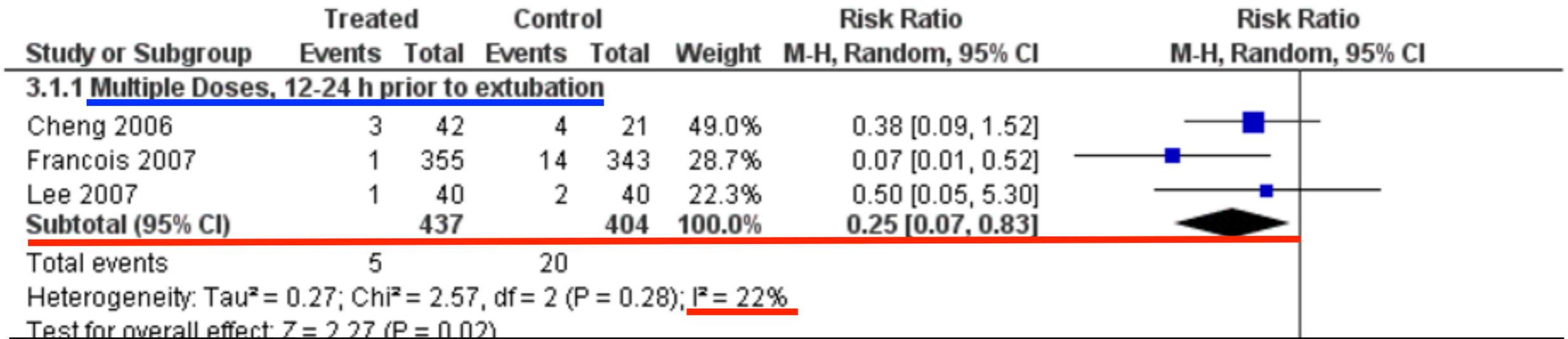


## 【抜管後喘鳴】

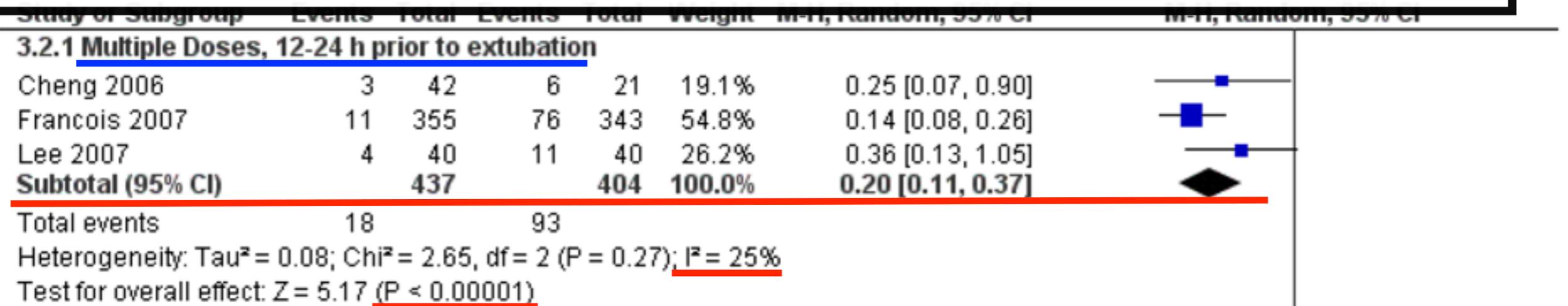


# Cochrane 2009のSR

## 【再挿管】



ステロイドは**12~24時間前からの頻回投与**で  
再挿管や抜管後喘鳴を**より有意に減らす**



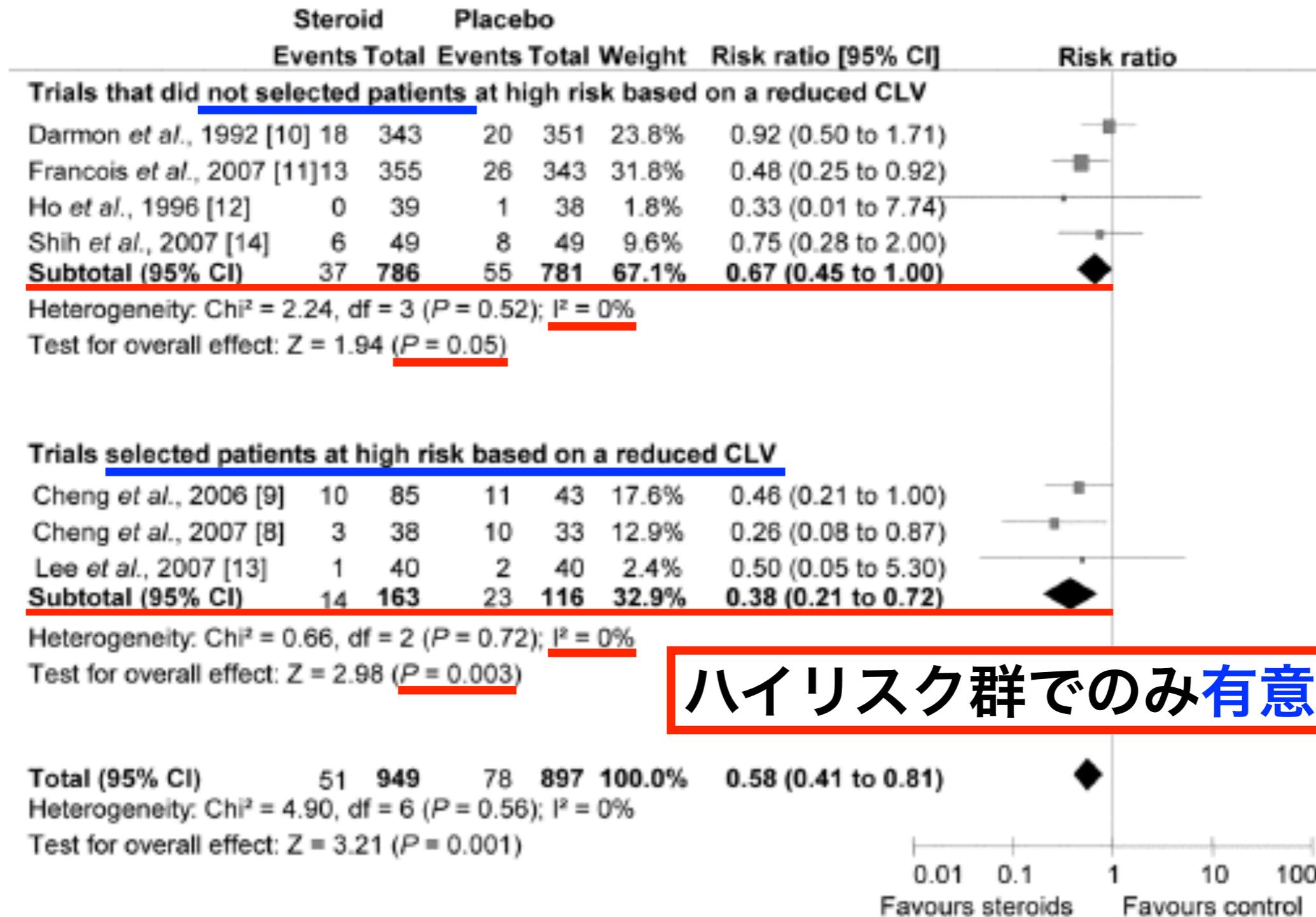
# Critical Care 2009のメタ解析

- 7 DB-RCT、N=1846
- **カフリークテスト陽性のハイリスク群でのみ**  
ステロイド投与は再挿管率 (RR=0.38、p=0.003) 、  
抜管後喘鳴 (RR=0.40、p<0.0001) が**有意に少なかった**  
が、リスクのない患者においては**有意差を認めなかった**

(Critical Care 2009;13:R49)

# Critical Care 2009のメタ解析

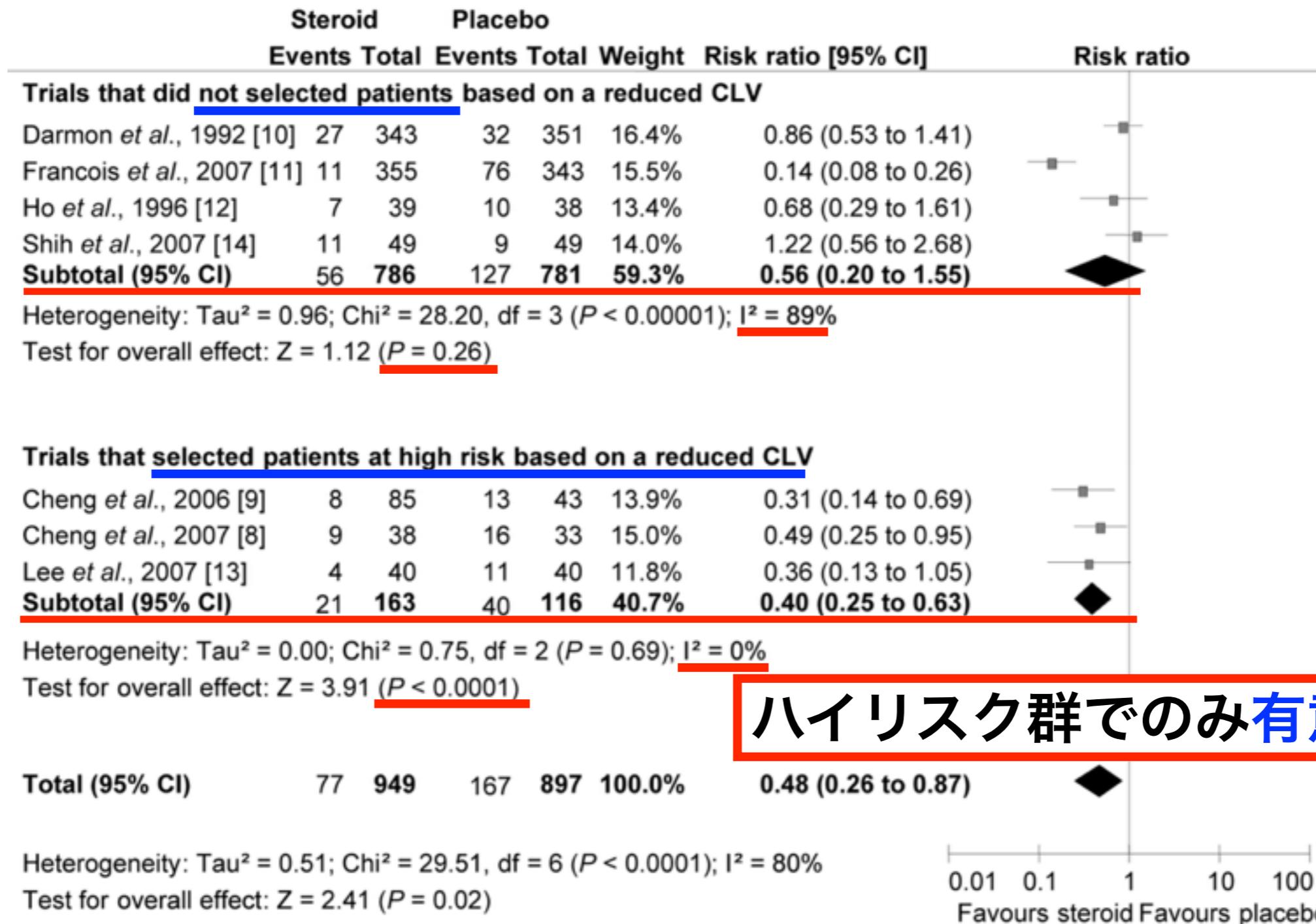
## 【再挿管率】



ハイリスク群でのみ有意差あり

# Critical Care 2009のメタ解析

## 【抜管後喘鳴】



**ハイリスク群でのみ有意差あり**

# 今回の論文

[ Original Research Critical Care ]

 CHEST

## Prophylactic Corticosteroids for Prevention of Postextubation Stridor and Reintubation in Adults



A Systematic Review and Meta-analysis

*Akira Kuriyama, MD, MPH; Noriyuki Umakoshi, MD; and Rao Sun, MD, PhD*

CHEST 2017; 151(5):1002-1010

# 《今回の論文の意義（著者の目的）》

- ▶ 2008~2009年の間に4つのSR・メタ解析が出たが、今回8年ぶりに4つの新しい論文を含めてSR・メタ解析をUpDateした。
- ▶ **Critical Care**のメタ解析で**カフリークテスト陽性**の気道閉塞のハイリスク群においてのみ予防的ステロイドが有用であると報告した論文があったが、今回、特に**どのような患者で予防的ステロイドの有用性がある**かを検討した。

<b>P</b>	人工呼吸管理中の成人患者
<b>I</b>	ステロイド投与
<b>C</b>	プラセボ or 通常治療
<b>O</b>	抜管後の気道合併症 再挿管 有害事象

**Systematic Reviews & Meta-Analysis**

# 論文の選定

- ・ 検索に用いた文献データベース：  
PubMed、EMBASE、Wanfang Database、  
China Academic Journal Network Publishing Database、  
Cochrane Central Register of Controlled Trials
- ・ 検索語と検索方法：
  - MeSH termで”laryngeal edema”、”extubation”、”steroid”、  
”corticosteroid “ “randomized controlled trial”など
  - 以前のコクランレビューの手法で検索
  - 言語は問わない
- ・ 期間：～**2016/2/29**まで
- ・ 研究の種類：**RCT**（対象はプラセボ or 通常治療）
- ・ 個々の論文の参考文献は**Google Scholar**や**Web of Science**で調べられている
- ・ 個々の論文の必要な情報に関して**著者に連絡**をとっている

# Exclusion

以下は除外：

- ・ 抜管後にステロイドを投与している論文
- ・ ステロイド吸入の効果を見ている論文

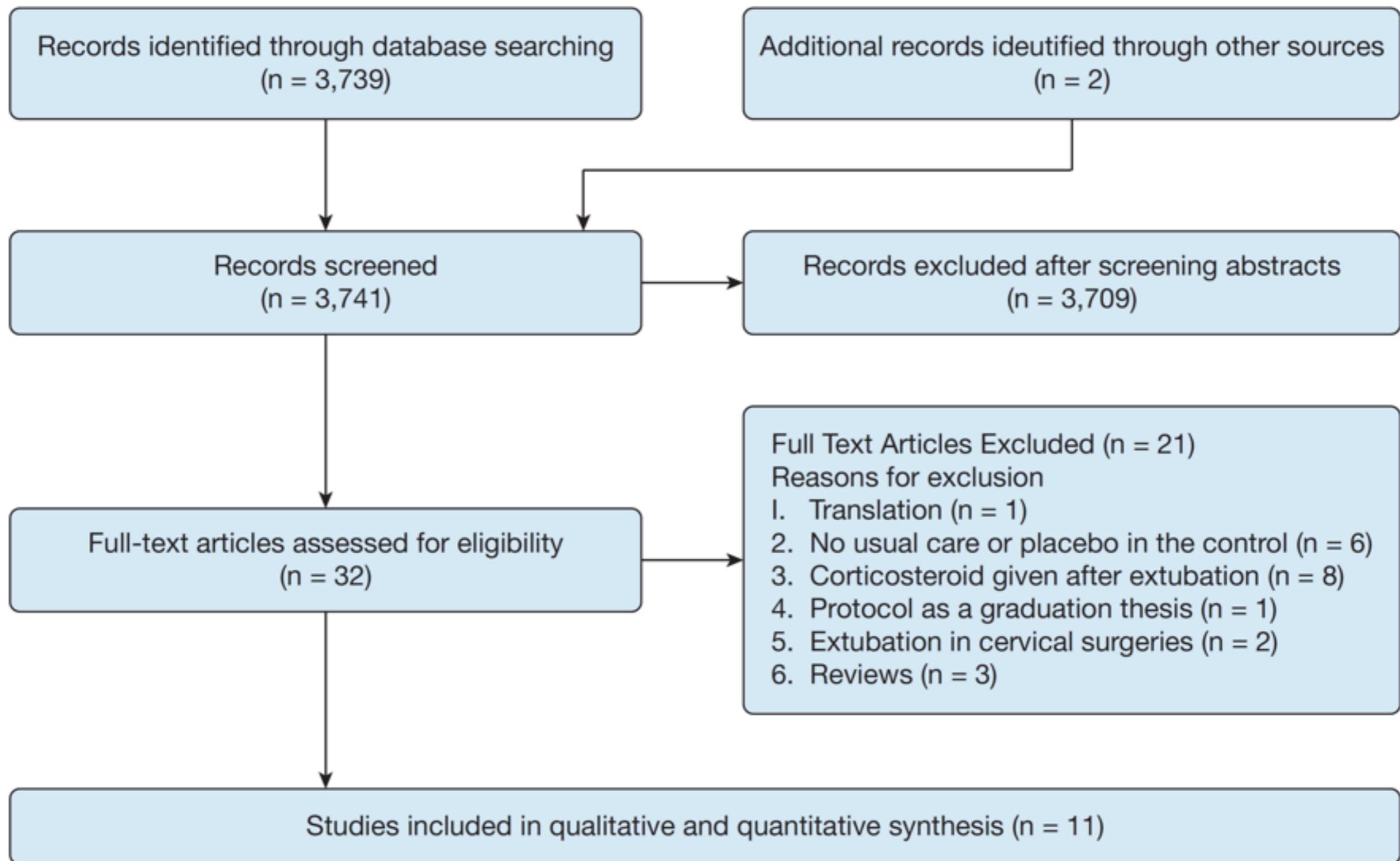
# データの抽出と評価

- ・ 検索された論文は3人の著者の中の**最低2人**が独立して評価
- ・ 各研究で患者背景、研究デザイン、介入内容（ステロイドの用量やタイミング）、アウトカムを指標に抽出している
- ・ 評価者間で評価の不一致が生じた場合は、合意を形成して最終的に評価を下している
- ・ バイアスは**Cochrane risk of bias assessment tool**で評価している

# データの統合と分析

- ・ **Random effects model**を使用 (DerSimonian-Laird method)
- ・ 研究間の異質性は、Galbraith plotsにより視覚的に評価し、 **$I^2$ 検定**と**Cochrane Q test**により統計的に検定
- ・ 出版バイアスは**Egger's test**で評価
- ・ **サブ解析**は**抜管後気道閉塞のリスクの有無**で施行 (**カフリークテスト**  
**陽性ならハイリスク群**)
- ・ 性別、ステロイドの投与量・投与回数・投与タイミング、人工呼吸管理の期間を共変数として**メタ回帰分析**も施行した
- ・ **感度分析**は、①割付の順序や割付の隠蔽化、アウトカム評価者の盲検化についてバイアスがハイリスクな研究、②再挿管の理由が抜管後の気道合併症によるものかどうか明らかではない研究、を**除外**することで施行した
- ・  $p < 0.05$ を有意差ありとした
- ・ 解析にはStata SE, ver. 11.2 (Stata Corp.) を使用

Result



**11**のRCTが抽出

\*Shih 2007年のRCTはabstractのみ

# 各研究の背景

TABLE 1 ] Characteristics of Included Studies

Study/Year	Location	Type of ICU	Sample Size (% Female)	Age, y	Duration of MV (d)	Corticosteroid Regimen	Cumulative Equivalent Dose of Hydrocortisone (mg)	Cuff-Leak Test Done?	Comparator	Observation Period After Extubation (h)
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	France	Mixed	276 (34.8)	54	14.5	Methylprednisolone: 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	No	NR	48
Darmon et al <sup>25</sup> /1992 <sup>a</sup>	France	Mixed	700 (42.1)	53.2	10.0	Dexamethasone: 8 mg IV 60 min before extubation	200	No	Placebo	24
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Taiwan	Mixed	77 (23.4)	62.5	5.4	Hydrocortisone: 100 mg IV 1 h before extubation	100	No	Saline placebo	24
Cheng et al <sup>27</sup> /2006	Taiwan	Mixed	128 (61.7)	66.1	6.9	Methylprednisolone: 40 mg IV every 6 h (4 doses); 40 mg IV followed by 3 saline injections every 6 h over 24 h (1 dose), until 1 h before extubation	800 or 200	Yes	Placebo	48
François et al <sup>28</sup> /2007	France	Mixed	761 (36.4)	66	NR	Methylprednisolone: 20 mg IV every 4 h (4 doses), initiated 12 h before extubation and last injection just before extubation	400	No	Saline placebo	24
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Taiwan	Medical	86 (33.8)	72.6	6.8	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses), initiated 24 h before extubation, with the last injection 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Taiwan	Mixed	98 (44.9)	NR	11.3	Hydrocortisone: 4 doses every 6 h, initiated 24 h before extubation	NR	No	Saline placebo	NR
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Pakistan	Surgical	100 (44.6)	39.6	3.0	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) over 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Taiwan	Mixed	71 (77.5)	60.5	5.0	Methylprednisolone: 40 mg IV 4 h before extubation	200	Yes	Saline placebo	48
Yu et al <sup>21</sup> /2014	China	Mixed	162 (58.6)	67.0	7.6	Dexamethasone: 5 mg IV at 24 h (1 dose); 5 mg at 24 and 12 h (2 doses) before extubation	125 or 250	Yes	None	NR
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Taiwan	Medical	138 (78.6)	74.1	7.2	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses); 10 mg IV every 6 h (4 doses), with the last injection 24 h before extubation	500 or 1,000	Yes	Saline placebo	48

# 各研究の背景

TABLE 1 ] Characteristics of Included Studies

Study/Year	Location	Type of ICU	Sample Size (% Female)	Age, y	Duration of MV (d)	Corticosteroid Regimen	Cumulative Equivalent Dose of Hydrocortisone (mg)	Cuff-Leak Test Done?	Comparator	Observation Period After Extubation (h)
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	France	Mixed	276 (34.8)	54	14.5	Methylprednisolone: 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	No	NR	48
Darmon et al <sup>25</sup> /1992 <sup>a</sup>	France	Mixed	700 (42.1)	53.2	10.0	Dexamethasone: 8 mg IV 60 min before extubation	200	No	Placebo	24
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Taiwan	Mixed	77 (23.4)	62.5	5.4	Hydrocortisone: 100 mg IV 1 h before extubation	100	No	Saline placebo	24
Cheng et al <sup>27</sup> /2006	Taiwan	Mixed	128 (61.7)	66.1	6.9	Methylprednisolone: 40 mg IV every 6 h (4 doses); 40 mg IV followed by 3 saline injections every 24 h (1 dose) 1 h before extubation	200	Yes	Placebo	48
François et al <sup>28</sup> /2007	France	Mixed	761 (36.4)	66	NR	Methylprednisolone: 20 mg IV every 4 h (4 doses), initiated 12 h before extubation and last injection 1 h before extubation	400	No	Saline placebo	24
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Taiwan	Medical	86 (33.8)	72.6	6.8	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses), initiated 24 h before extubation with the last dose 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Taiwan	Mixed	98 (44.9)	NR	11.3	Hydrocortisone: 4 doses every 6 h, initiated 24 h before extubation	NR	No	Saline placebo	NR
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Pakistan	Surgical	100 (44.6)	39.6	3.0	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) over 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Taiwan	Mixed	71 (77.5)	60.5	5.0	Methylprednisolone: 40 mg IV before extubation	400	No	Saline placebo	48
Yu et al <sup>21</sup> /2014	China	Mixed	162 (58.6)	67.0	7.6	Dexamethasone: 5 mg IV at 24 h (1 dose); 5 mg at 24 h (2 doses) before extubation	125 or 250	Yes	None	NR
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Taiwan	Medical	138 (78.6)	74.1	7.2	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses); 10 mg IV every 6 h (4 doses), with the last injection 24 h before extubation	500 or 1,000	Yes	Saline placebo	48

合計2472人の人工呼吸管理患者  
 平均年齢61.9歳、47%が女性  
 平均サンプル数は128人  
 内科・外科混合型ICUが8研究

Dexamethasoneは5研究  
 Methylprednisoloneは4研究  
 Hydrocortisoneは2研究

4研究は単回投与  
 4研究は複数回投与

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV&IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg×4回 (800mg)	24時間前からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	24時間前に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	4時間前に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg×1回 (125mg)	24時間前に単回のみ
			5mg×2回 (250mg)	24時間前からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
			10mg×4回 (1000mg)	24時間前からq6hr

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV&IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg×4回 (800mg)	24時間前からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	24時間前に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	4時間前に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg×1回 (125mg)	24時間前に単回のみ
			5mg×2回 (250mg)	24時間前からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
			10mg×4回 (1000mg)	24時間前からq6hr

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV&	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon			<b>単回投与 &amp; 30分～1時間前投与</b>	
Ho 1996	Hydrocortisone	IV		
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg×4回 (800mg)	24時間前からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	24時間前に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Shih 2008			<b>頻回投与 &amp; 12～24時間前投与</b>	
Baloch 2010	Dexamethasone	IV		
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	4時間前に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg×1回 (125mg)	24時間前に単回のみ
			5mg×2回 (250mg)	24時間前からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
			10mg×4回 (1000mg)	24時間前からq6hr

# 各研究の背景

TABLE 1 ] Characteristics of Included Studies

Study/Year	Location	Type of ICU	Sample Size (% Female)	Age, y	Duration of MV (d)	Corticosteroid Regimen	Cumulative Equivalent Dose of Hydrocortisone (mg)	Cuff-Leak Test Done?	Comparator	Observation Period After Extubation (h)
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	France	Mixed	276 (34.8)	54	14.5	Methylprednisolone: 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	No	NR	48
Darmon et al <sup>25</sup> /1992 <sup>a</sup>	France	Mixed	700 (42.1)	53.2	10.0	Dexamethasone: 8 mg IV 60 min before extubation	200	No	Placebo	24
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Taiwan	Mixed	77 (23.4)	62.5	5.4	Hydrocortisone: 100 mg IV 1 h before extubation	100	No	Saline placebo	24
Cheng et al <sup>27</sup> /2006	Taiwan	Mixed	128 (61.7)	66.1	6.9	Methylprednisolone: 40 mg IV every 6 h (4 doses); 40 mg IV followed by 3 saline injections every 6 h over 24 h (1 dose), until 1 h before extubation	800 or 200	<u>Yes</u>	Placebo	48
François et al <sup>28</sup> /2007	France	Mixed	761 (31.4)	65	NR	Methylprednisolone: 20 mg IV every 4 h (4 doses) initiated 24 h before extubation and last injection just before extubation	100	No	Saline placebo	24
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Taiwan	Medical	86 (33.8)	71	5.6	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses), initiated 24 h before extubation, with the last injection 24 h before extubation	500	<u>Yes</u>	Saline placebo	48
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Taiwan	Mixed	98 (44.9)	NR	11.3	Hydrocortisone: 4 doses every 6 h, initiated 24 h before extubation	NR	No	Saline placebo	NR
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Pakistan	Surgical	100 (44.6)	39.6	3.0	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) over 24 h before extubation	500	<u>Yes</u>	Saline placebo	48
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Taiwan	Mixed	71 (77.5)	60.5	5.0	Methylprednisolone: 40 mg IV 4 h before extubation	200	<u>Yes</u>	Saline placebo	48
Yu et al <sup>21</sup> /2014	China	Mixed	162 (58.6)	67.0	7.6	Dexamethasone: 5 mg IV at 24 h (1 dose); 5 mg at 24 and 12 h (2 doses) before extubation	125 or 250	<u>Yes</u>	None	NR
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Taiwan	Medical	138 (78.6)	74.1	7.2	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses); 10 mg IV every 6 h (4 doses), with the last injection 24 h before extubation	500 or 1,000	<u>Yes</u>	Saline placebo	48

カフリークテスト陽性の群を対象としているのは6研究 = ハイリスク群

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV&IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg×4回 (800mg)	24時間前からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	24時間前に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	24時間前に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg×1回 (125mg)	24時間前に単回のみ
			5mg×2回 (250mg)	24時間前からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
			10mg×4回 (1000mg)	24時間前からq6hr

カフリークボリリューム<24%

カフリークボリリューム<110mL

カフリークボリリューム<110mL

カフリークボリリューム<24%

カフリークボリリューム<25%

カフリークボリリューム<110mL

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV & IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg×4回 (800mg)	24時間前からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	24時間前に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	4時間前に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg×1回 (125mg)	24時間前に単回のみ
			5mg×2回 (250mg)	24時間前からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
			10mg×4回 (1000mg)	24時間前からq6hr

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV & IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>4回</u> (800mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>4時間前</u> に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg× <u>1回</u> (125mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
			5mg× <u>2回</u> (250mg)	<u>24時間前</u> からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
			5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr

**ハイリスク群 = カブリークテスト陽性**

# 各研究の背景

TABLE 2 ] Risk of Bias in Included Studies

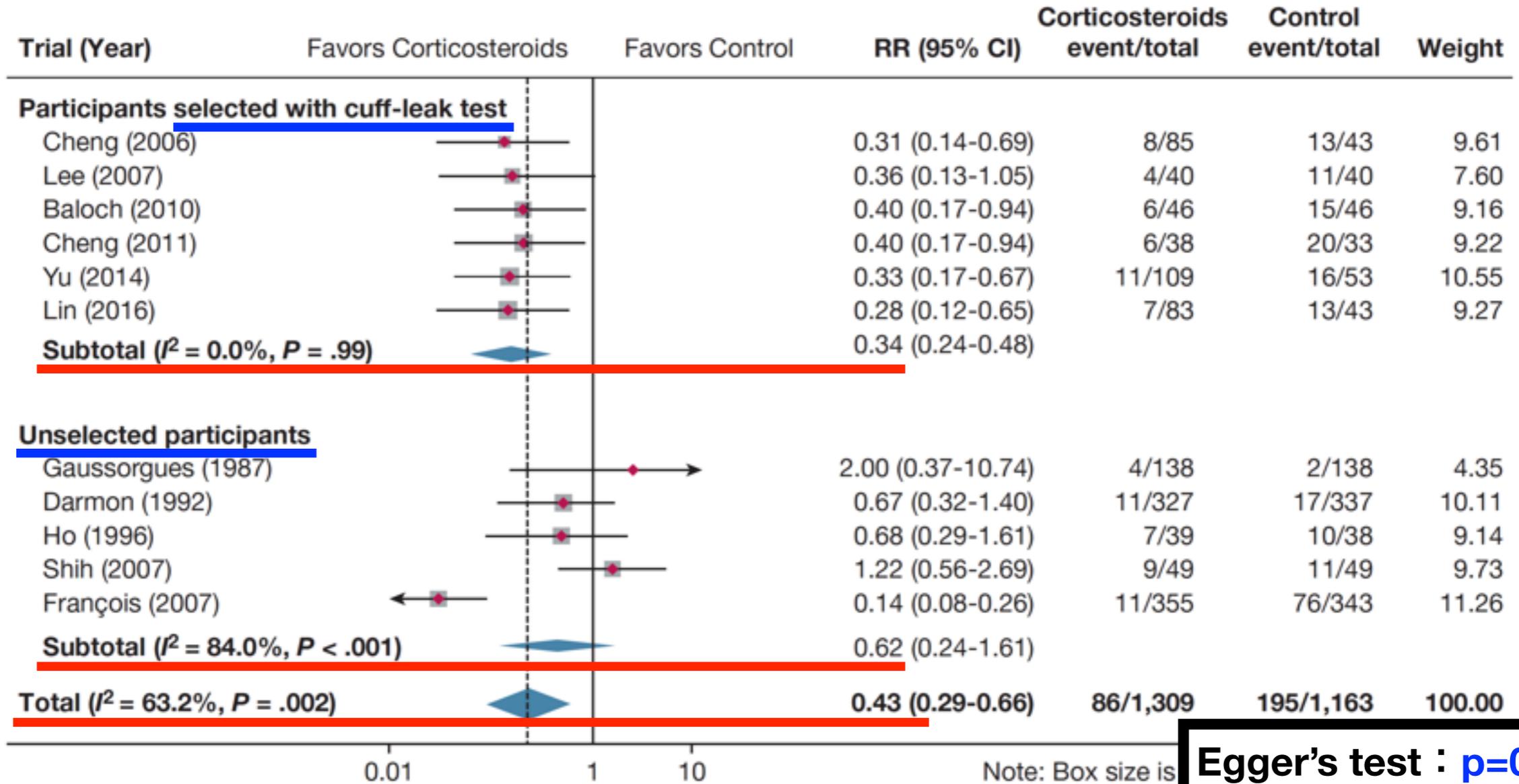
Study/Year	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessors	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting	Other Source of Bias
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Darmon et al <sup>25</sup> /1992	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Cheng et al <sup>27</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
François et al <sup>28</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Yu et al <sup>21</sup> /2014	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Low

- FrançoisとLeeらのRCTはバイアスが少ない
- DarmonとChengらのRCTも比較的バイアスは少ない
- それ以外のRCTでは割付の仕方、blind、選択バイアスなどのバイアスリスクが高い

# 一次解析

# Result 1

## 【抜管後の気道合併症】



ハイリスク群に対するステロイド投与で抜管後の気道合併症を有意に減少させ (RR=0.34)、異質性も低い

# Result②

## 【再挿管】

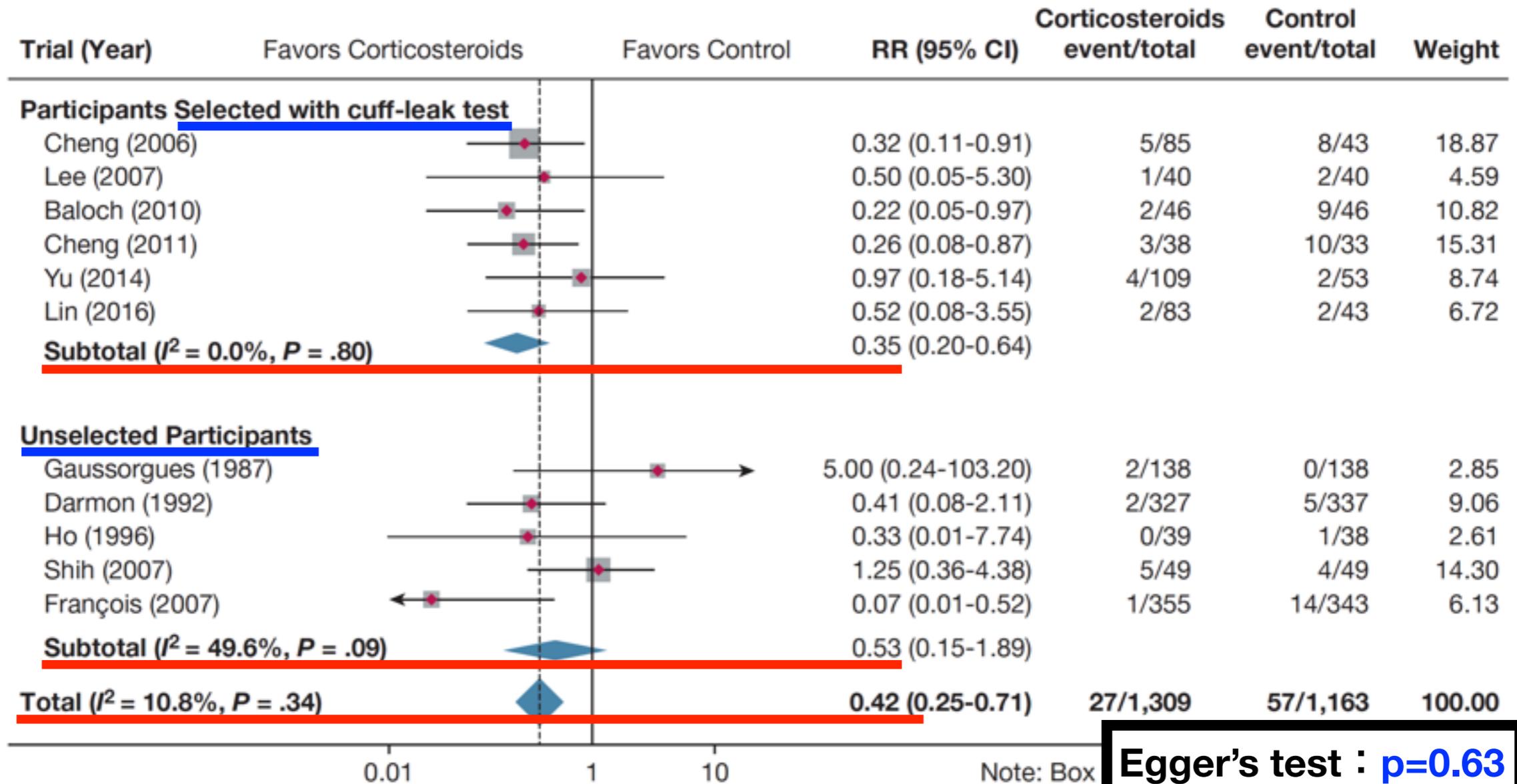


Figure 3 - Relative risk of reintubation in unselected control trial of prophylactic corticosteroids before extubation. See Figure 2 legend for expansion of abbreviations.

**ハイリスク群**に対するステロイド投与で再挿管を有意に**減少**させ (RR=0.35)、**異質性も低い**

# Result③

## 【有害事象】

- ・ 6つのstudy（1231人）で以下の有害事象を評価：
  - 消化管出血、高血糖、感染症など
- ・ 結果としては**消化管出血、高血糖の発症はなし**
- ・ Françoisのstudyで380人のうち1人のみ**感染症（敗血症性ショック）**を発症して死亡

# 各研究の背景

TABLE 1 ] Characteristics of Included Studies

Study/Year	Location	Type of ICU	Sample Size (% Female)	Age, y	Duration of MV (d)	Corticosteroid Regimen	Cumulative Equivalent Dose of Hydrocortisone (mg)	Cuff-Leak Test Done?	Comparator	Observation Period After Extubation (h)
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	France	Mixed	276 (34.8)	54	14.5	Methylprednisolone: 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	No	NR	48
Darmon et al <sup>25</sup> /1992 <sup>a</sup>	France	Mixed	700 (42.1)	53.2	10.0	Dexamethasone: 8 mg IV 60 min before extubation	200	No	Placebo	24
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Taiwan	Mixed	77 (23.4)	62.5	5.4	Hydrocortisone: 100 mg IV 1 h before extubation	100	No	Saline placebo	24
Cheng et al <sup>27</sup> /2006	Taiwan	Mixed	128 (61.7)	66.1	6.9	Methylprednisolone: 40 mg IV every 6 h (4 doses); 40 mg IV followed by 3 saline injections every 6 h over 24 h (1 dose), until 1 h before extubation	800 or 200	Yes	Placebo	48
François et al <sup>28</sup> /2007	France	Mixed	761 (36.4)	66	NR	Methylprednisolone: 20 mg IV every 4 h (4 doses), initiated 12 h before extubation; injection just before extubation	400	No	Saline placebo	24
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Taiwan	Medical	86 (33.8)	72.6	6.8	Dexamethasone: 4 mg IV every 6 h (4 doses), initiated 24 h before extubation, with the last injection 24 h before extubation	200	No	Placebo	48
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Taiwan	Mixed	98 (44.9)	NR	11.3	Hydrocortisone: 4 doses every 6 h, initiated 24 h before extubation	NR	No	Saline placebo	NR
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Pakistan	Surgical	100 (44.6)	39.6	3.0	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) over 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Taiwan	Mixed	71 (77.5)	60.5	5.0	Methylprednisolone: 40 mg IV 4 h before extubation	200	Yes	Saline placebo	48
Yu et al <sup>21</sup> /2014	China	Mixed	162 (58.6)	67.0	7.6	Dexamethasone: 5 mg IV at 24 h (1 dose); 5 mg at 24 and 12 h (2 doses) before extubation	125 or 250	Yes	None	NR
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Taiwan	Medical	138 (78.6)	74.1	7.2	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses); 10 mg IV every 6 h (4 doses), with the last injection 24 h before extubation	500 or 1,000	Yes	Saline placebo	48

観察期間は最長で48時間

# サブ解析

# Result④

## メタ回帰分析

TABLE 3 ] Meta-regression Analysis of Outcomes

Variable	Postextubation Airway Events		Reintubation	
	Regression Coefficient (95% CI)	P Value	Regression Coefficient (95% CI)	P Value
Proportion of women	-0.65 (-3.04 to 1.73)	.55	0.51 (-3.30 to 4.32)	.77
Cumulative dose of corticosteroids equivalent to hydrocortisone	-0.001 (-0.002 to 0.001)	.20	0.00 (-0.002 to 0.002)	.95
<u>No. of doses</u>	-0.15 (-0.42 to 0.12)	<u>.25</u>	-0.003 (-0.39 to 0.38)	<u>.98</u>
<u>Time from the first dosing to extubation</u>	-0.01 (-0.04 to 0.02)	<u>.38</u>	0.01 (-0.04 to 0.06)	<u>.64</u>
<u>Duration of mechanical ventilation</u>	0.13 (-0.02 to 0.28)	.07	<u>0.25 (0.02-0.47)</u>	<u>.04</u>

- ステロイドの投与回数や投与タイミングによる抜管後の気道合併症や再挿管のリスク減少は有意差なし
- 人工呼吸管理期間が長いほど、再挿管が少ない傾向

### *Meta-regression Analysis*

【Result】

We conducted meta-regression analyses on each outcome to examine the association between the effect size and some covariates. As the duration of mechanical ventilation increased, the effect size for postextubation airway events (regression coefficient, 0.13; 95% CI, -0.02 to 0.28;  $P = .07$ ) and reintubation (regression coefficient, 0.25; 95% CI, 0.02-0.48;  $P = .04$ ) tended to decrease. Patients thus tended to benefit from prophylactic corticosteroids to prevent postextubation airway events and subsequent reintubation when the duration of mechanical ventilation was short. Other variables were not considered as effect modifiers (Table 3).

【Discussion】

Our meta-regression analysis showed that the efficacy of prophylactic corticosteroids tended to be greater with shorter periods of mechanical ventilation, suggesting that a shorter duration of mechanical ventilation is associated with a higher risk for postextubation airway obstruction. However, this hypothesis remains controversial.<sup>2</sup> Although one trial with unselected

# Result⑤

## 感度分析

TABLE 4 | Sensitivity Analysis

Outcome	No. of Trials	Total Sample Size	Summary Estimate (95% CI)	Heterogeneity		
				<i>Q</i>	<i>df</i>	<i>I</i> <sup>2</sup> , %
Analyses excluding trials with unclear or high risk of bias in the domain of sequence generation						
Postextubation stridor	7	1,880	RR, 0.36 (0.23–0.56)	13.93	6	56.9
Reintubation	7	1,880	RR, 0.33 (0.18–0.59)	4.26	6	0.0
Analyses excluding trials with unclear or high risk of bias in the domain of allocation concealment						
Postextubation stridor	8	1,936	RR, 0.36 (0.24–0.54)	14.28	7	51.0
Reintubation	8	1,936	RR, 0.28 (0.16–0.50)	2.85	7	0.0
Analyses excluding trials with unclear or high risk of bias in the domain of blinding of outcome assessors						
Postextubation stridor	5	1,641	RR, 0.33 (0.18–0.59)	10.95	4	63.5
Reintubation	5	1,641	RR, 0.28 (0.15–0.53)	2.35	4	0.0
Analysis limited to trials that explicitly showed the frequency of reintubation due to postextubation airway events						
Reintubation	7	2,012	RR, 0.41 (0.19–0.89)	9.44	6	36.4

一次解析と同様の結果

# Discussion

# Discussion (本文)

- ・ 抜管前の予防的ステロイド投与は抜管後の気道合併症や再挿管を約**57%減らした**
- ・ **ハイリスク群 (カフリークテスト陽性)** で**特に有用**であった (異質性も低い)
  - ▶ ハイリスク群において、抜管後の気道合併症の  
NNP\*=**5**、再挿管のNNP=**16** (\*Number Need to Prevention)
- ・ 感度分析においても**同様の結果**であった

# Discussion (本文)

- ・ ハイリスク群で予防的ステロイドの有用性を認めたが、**リスクのない群では認めなかった**
  - Crit Care 2009のメタ解析と同様の結果
- ・ ハイリスク群（カフリークテスト陽性）での解析では**異質性はほとんどない**が、**リスクのない群**での分析では**中等度の異質性**を認めた

カフリークテスト陽性のハイリスク群に対してのみ  
予防的ステロイド投与を行うことが**推奨**される

# Discussion (私見)

- ① 本文の結論→ハイリスク群で有効
- ② 私見→交絡因子があるのではないか？

ハイリスク群において、ステロイドの投与方法のほとんどが頻回投与 & 24時間前からの早期投与であり、それらが交絡因子として結果に影響した可能性もある



Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV&	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon				単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg×4回 (800mg)	24時間前からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	24時間前に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Shih 2008				からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg×1回 (200mg)	4時間前に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg×1回 (125mg)	24時間前に単回のみ
			5mg×2回 (250mg)	24時間前からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg×4回 (500mg)	24時間前からq6hr
			10mg×4回 (1000mg)	24時間前からq6hr

単回投与 & 30分～1時間前投与

頻回投与 & 12～24時間前投与

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV & IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>4回</u> (800mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>4時間前</u> に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg× <u>1回</u> (125mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
			5mg× <u>2回</u> (250mg)	<u>24時間前</u> からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
			5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr

**ハイリスク群 = カブリークテスト陽性**

# Discussion (本文)

## メタ回帰分析

TABLE 3 ] Meta-regression Analysis of Outcomes

Variable	Postextubation Airway Events		Reintubation	
	Regression Coefficient (95% CI)	P Value	Regression Coefficient (95% CI)	P Value
Proportion of women	-0.65 (-3.04 to 1.73)	.55	0.51 (-3.30 to 4.32)	.77
Cumulative dose of corticosteroids equivalent to hydrocortisone	-0.001 (-0.002 to 0.001)	.20	0.00 (-0.002 to 0.002)	.95
No. of doses	-0.15 (-0.42 to 0.12)	.25	-0.003 (-0.39 to 0.38)	.98
Time from the first dosing to extubation	-0.01 (-0.04 to 0.02)	.38	0.01 (-0.04 to 0.06)	.64
<u>Duration of mechanical ventilation</u>	0.13 (-0.02 to 0.28)	.07	<u>0.25 (0.02-0.47)</u>	<u>.04</u>

今回のメタ回帰分析では、人工呼吸管理期間が短いほど  
予防的ステロイドの有効性が高いという結果となった

# Discussion (本文)

TABLE 1 ] Characteristics of Included Studies

Study/Year	Location	Type of ICU	Sample Size (% Female)	Age, y	Duration of MV (d)	Corticosteroid Regimen	Cumulative Equivalent Dose of Hydrocortisone (mg)	Cuff-Leak Test Done?	Comparator	Observation Period After Extubation (h)
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	France	Mixed	276 (34.8)	54	14.5	Methylprednisolone: 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	No	NR	48
Darmon et al <sup>25</sup> /1992 <sup>a</sup>	France	Mixed	700 (42.1)	53.2	10.0	Dexamethasone: 8 mg IV 60 min before extubation	200	No	Placebo	24
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Taiwan	Mixed	77 (23.4)	62.5	5.4	Hydrocortisone: 100 mg IV 1 h before extubation	100	No	Saline placebo	24
Cheng et al <sup>27</sup> /2006	Taiwan	Mixed	128 (61.7)	66.1	6.9	Methylprednisolone: 40 mg IV every 6 h (4 doses); 40 mg IV followed by 3 saline injections every 6 h over 24 h (1 dose), until 1 h before extubation	800 or 200	Yes	Placebo	48
François et al <sup>28</sup> /2007	France	Mixed	761 (36.4)	66	NR	Methylprednisolone: 20 mg IV every 4 h (4 doses), initiated 12 h before extubation and last injection just before extubation	400	No	Saline placebo	24
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Taiwan	Medical	86 (33.8)	72.6	6.8	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses), initiated 24 h before extubation, with the last injection 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Taiwan	Mixed	98 (44.9)	NR	11.3	Hydrocortisone: 4 doses every 6 h, initiated 24 h before extubation	NR	No	Saline placebo	NR
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Pakistan	Surgical	100 (44.6)	39.6	3.0	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) over 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Taiwan	Mixed	71 (77.5)	60.5	5.0	Methylprednisolone: 40 mg IV 4 h before extubation	200	Yes	Saline placebo	48
Yu et al <sup>21</sup> /2014	China	Mixed	162 (58.6)	67.0	7.6	Dexamethasone: 5 mg IV at 24 h (1 dose); 5 mg at 24 and 12 h (2 doses) before extubation	125 or 250	Yes	None	NR
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Taiwan	Medical	138 (78.6)	74.1	7.2	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses); 10 mg IV every 6 h (4 doses), with the last injection 24 h before extubation	500 or 1,000	Yes	Saline placebo	48

# 各研究の背景

TABLE 1 ] Characteristics of Included Studies

Study/Year	Location	Type of ICU	Sample Size (% Female)	Age, y	Duration of MV (d)	Corticosteroid Regimen	Cumulative Equivalent Dose of Hydrocortisone (mg)	Cuff-Leak Test Done?	Comparator	Observation Period After Extubation (h)
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	France	Mixed	276 (34.8)	54	14.5	Methylprednisolone: 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	No	NR	48
Darmon et al <sup>25</sup> /1992	France	Mixed	700 (42.1)	53.2	10.0	Dexamethasone: 8 mg IV 60 min before extubation	200	No	Placebo	24
Hsu et al <sup>26</sup> /1996	Taiwan	Mixed	77 (24.8)	66.6	10.0	Hydrocortisone: 100 mg IV every 6 h over 24 h (1 dose), until extubation	100	No	Saline placebo	24
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Taiwan	Medical	86 (33.8)	72.6	6.8	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) initiated 24 h before extubation and last injection 1 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Shih et al <sup>27</sup> /2007	Taiwan	Medical	100 (44.0)	66.6	1.3	Hydrocortisone: 400 mg IV every 6 h initiated 24 h before extubation	1600	Yes	Saline placebo	48
Baloch et al <sup>28</sup> /2010	Pakistan	Surgical	100 (44.0)	59.0	3.0	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) over 24 h before extubation	500	Yes	Saline placebo	48
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Taiwan	Mixed	71 (77.1)	60.5	5.0	Methylprednisolone: 40 mg IV 4 h before extubation	200	Yes	Saline placebo	48
Yu et al <sup>21</sup> /2014	China	Mixed	162 (58.6)	67.0	7.6	Methylprednisolone: 40 mg IV every 6 h over 24 h (1 dose) before extubation	125 or 250	Yes	None	NR
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Taiwan	Medical	138 (78.6)	67.0	7.6	Methylprednisolone: 40 mg IV every 6 h over 24 h (1 dose) before extubation	1,000	Yes	Saline placebo	48

挿管期間が短い患者において、

ステロイドが有効であったハイリスク群を対象とした研究が多く、それが**交絡因子**となった可能性

挿管期間が短い

今回の結果

予防的ステロイドの有効性が高い

《交絡因子》

ハイリスク群  
(カフリークテスト陽性)

# Discussion (本文)

TABLE 1 ] Characteristics of Included Studies

Study/Year	Location	Type of ICU	Sample Size (% Female)	Age, y	Duration of MV (d)	Corticosteroid Regimen	Cumulative Equivalent Dose of Hydrocortisone (mg)	Cuff-Leak Test Done?	Comparator	Observation Period After Extubation (h)
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	France	Mixed	276 (34.8)	54	14.5	Methylprednisolone: 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	No	NR	48
Darmon	France	Mixed	700 (42.1)	53.2	10.0	Dexamethasone: 8 mg IV 60 min	200	No	Placebo	24
Baloch et al <sup>27</sup> /2010	Pakistan	Surgical	166 (44.6)	59.6	3.0	Dexamethasone: 5 mg IV every 6 h (4 doses) over 24 h before extubation	300	Yes	Saline placebo	48
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Taiwan	Mixed	71 (77.5)	60.5	5.0	Methylprednisolone: 40 mg IV 4 h before extubation	200	Yes	Saline placebo	48
Yu et al <sup>21</sup> /2014	China	Mixed	162 (58.6)	67.0	7.6	Dexamethasone: 5 mg IV at 24 h (1	125 or 250	Yes	None	NR
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Taiwan	Medical	138 (78.6)	67.0	7.6	Dexamethasone: 5 mg IV at 24 h (1	125 or 250	Yes	Saline placebo	48

ステロイドが有効であったハイリスク群を対象とした

研究において 挿管期間が短い患者が多く

現時点で、

人工呼吸管理期間と予防的ステロイドの

有効性の関連性は明らかではない

ハイリスク群  
(カフリークテスト陽性)

# Discussion (本文)

TABLE 2 ] Risk of Bias in Included Studies

Study/Year	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessors	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting	Other Source of Bias
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Darmon et al <sup>25</sup> /1992	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Cheng et al <sup>27</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
François et al <sup>28</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Yu et al <sup>21</sup> /2014	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Low

- FrançoisとLeeらのRCTはバイアスが少ない
- DarmonとChengらのRCTも比較的バイアスは少ない
- それ以外のRCTでは割付の仕方、blind、選択バイアスなどのバイアスリスクが高い

# Discussion (本文)

TABLE 2 ] Risk of Bias in Included Studies

Study/Year	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessors	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting	Other Source of Bias
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Darmon et al <sup>25</sup> /1992	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Ho et al <sup>26</sup> /1996	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Cheng et al <sup>27</sup> /2007	Low	Low	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low
François et al <sup>28</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Lee et al <sup>29</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Unclear
Baloch et al <sup>22</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Yu et al <sup>21</sup> /2014	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Low

- ・ バイアスリスクが少ない
- ・ 出版バイアスも少ない

- ・ FrançoisとLeeらのRCTはバイアスが少ない
- ・ DarmonとChengらのRCTも比較的バイアスは少ない
- ・ それ以外のRCTでは割付の仕方、blind、選択バイアスなどのバイアスリスクが高い

# Discussion (私見)

TABLE 2 ] Risk of Bias in Included Studies

Study/Year	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessors	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting	Other Source of Bias
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Darmon et al <sup>25</sup> /1992	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Ho et al <sup>26</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
François et al <sup>27</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Lee et al <sup>28</sup> /2007	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Shih et al <sup>23</sup> /2007	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Baloch et al <sup>22</sup> /2010	Unclear	Low	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Cheng et al <sup>30</sup> /2011	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Yu et al <sup>21</sup> /2014	Low	Unclear	Unclear	Unclear	Low	Unclear	Low
Lin et al <sup>31</sup> /2016	Unclear	Low	Low	Unclear	Low	Unclear	Low

新たに追加された4つのRCTはChengらの2011の報告以外はバイアスリスクが高い論文

- FrançoisとLeeらのRCTはバイアスが少ない
- DarmonとChengらのRCTも比較的バイアスは少ない
- それ以外のRCTでは割付の仕方、blind、選択バイアスなどのバイアスリスクが高い

# Discussion

TABLE 2 ] Risk of Bias in Included Studies

Study/Year	Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants and Personnel	Blinding of Outcome Assessors	Incomplete Outcome Data	Selective Outcome Reporting	Other Source of Bias
Gaussorgues et al <sup>24</sup> /1987	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear	Low
Darmon et al <sup>25</sup> /1992	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Ho et al <sup>26</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Cheng et al <sup>27</sup> /2011	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Frank et al <sup>28</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Lee et al <sup>29</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Shih et al <sup>30</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Baloch et al <sup>31</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Cheng et al <sup>32</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Yu et al <sup>33</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low
Lin et al <sup>34</sup> /2006	Low	Low	Low	Low	Low	Unclear	Low

新たに追加された4つのRCTは**Cheng**らの2011の

以前のメタ解析と比べると、  
本当にバイアスが少ない報告であるか  
どうかは**疑問**が残る...

- DarmonとChengらのRCTも比較的バイアスは少ない
- それ以外のRCTでは割付の仕方、blind、選択バイアスなどのバイアスリスクが高い

# Discussion (本文)

- ・ 今回の研究の**強み**としては、
  - ① 今までで**最大規模**なSR・メタ解析である
  - ② サブ解析やメタ回帰分析が**適切**かつ**大規模**に行われ、特にサブ解析は**気道閉塞のリスクで層別化 (ハイリスク群)**しており、より臨床に則したものである
  - ③ 抽出されたRCTの多くが**バイアスが少ない**ものである

# Discussion (本文)

・ 今回の研究の**強み**としては、

① (成人患者に対して) 今までで**最大規模**なSR・メタ解析である

② サブ解析やメタ回帰分析が適切かつ大規模に行われ、**気道閉塞のリスクで層別化**したつもりが、実際には**頻回投与&早期投与で層別化**したものの...?

③ 抽出された新たに追加されたRCTは**バイアスリスクが高い**論文...? ものである

Limitation

# Limitation① (本文)

## ーバラつきが多いー

- ・ 各研究により、患者数・患者背景、ステロイドの投与量や投与方法、観察期間などに**バラつき**あり
  - ▶しかし、気道閉塞の**ハイリスク群**に限定すると**異質性はほとんどなくなる**
- ・ ステロイド投与のプロトコールは各研究でほとんど同じものがなく、今回のメタ解析では**適切なステロイドの投与量や回数を明らかにすることはできなかった**

# Limitation① (本文)

## ーバラつきが多いー

- ・ 各研究により、患者数・患者背景、ステロイドの投与量や投与方法、観察期間などに**バラつき**あり
  - ▶しかし、気道閉塞の**ハイリスク群**に限定すると**異質性はほとんどなくなる**

ステロイド投与のプロトコルは各研究ではほとんど同一  
**患者ごとに臨床的背景や抜管までの時間などを考慮して  
ステロイドの投与方法を決めていく必要がある**

投与量や回数と効果が異なることはほとんどなかった

# Limitation② (本文)

## —有害事象—

- ・ 予防的ステロイドの**有害事象**の**詳細な**検討がされていない（観察期間は最長で**48時間**）
- ・ CONSORT statementの発表後に出た7つのstudyのうち6つで有害事象を報告しているが、その報告は**かなり少ない**
- ・ 今回の報告でも高血糖、消化管出血、感染症などの**ステロイドの副作用はかなり稀**であることがわかった

# Limitation② (本文)

## —有害事象—

- ・ 予防的ステロイドの**有害事象**の**詳細な**検討がされていない（観察期間は最長で**48時間**）

今回の研究では詳細な検討はされていないが、**ステロイドの有害事象は少ない**ことがわかった

- ・ 今回の報告でも高血糖、消化管出血、感染症などの**ステロイドの副作用はかなり稀**であることがわかった

# 結論（本文）

- ・ 抜管前の**予防的ステロイド**は**抜管後の気道合併症**や**再挿管を有意に減らす**
- ・ 特にカフリークテスト陽性の**ハイリスク群**でその**予防的ステロイドの有効性が高い**かもしれない
- ・ ステロイドの有害事象は**かなり稀**である

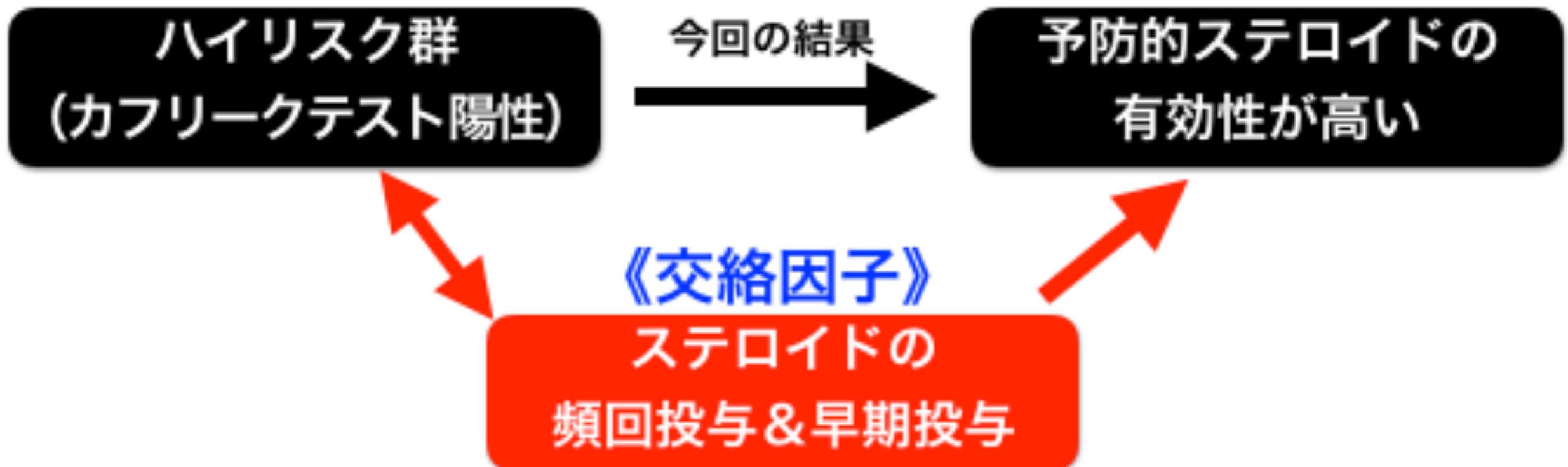
# 私見

- ・ 今回の論文は今までで**最大規模**のSR・メタ解析であり、**予防的ステロイドの有効性を再認識**する結果となった
- ・ 特にカフリークテスト陽性となった**ハイリスク群**で予防的ステロイドの**有効性が著明**である可能性があることがわかった
- ・ しかし、その**ハイリスク群**において、ステロイドの投与方法のほとんどが**頻回投与 & 早期投与**であり、それらが**交絡因子**として結果に影響した可能性がある
- ・ また、今回のメタ解析に新たに追加された4つのRCTはChengら2011のもの以外は**バイアスリスクが高い**論文であり、以前のメタ解析と比べて新たな情報はあまりない可能性がある

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV & IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>4回</u> (800mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>4時間前</u> に単回のみ
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg× <u>1回</u> (125mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
			5mg× <u>2回</u> (250mg)	<u>24時間前</u> からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
			5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr

**ハイリスク群 = カブリークテスト陽性**

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV & IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>4回</u> (800mg)	<u>24時間前</u> からq6hr



Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg× <u>1回</u> (125mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
			5mg× <u>2回</u> (250mg)	<u>24時間前</u> からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
			5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr

**ハイリスク群 = カフリークテスト陽性**

Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV & IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8mg×1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
Ho 1996	Hydrocortisone	IV	100mg×1回 (100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>4回</u> (800mg)	<u>24時間前</u> からq6hr

ハイリスク群  
(カブリークテスト陽性)



予防的ステロイドの  
有効性が高い

本当にカブリークテスト陽性のハイリスク群に特に有用であると結論付けられるのか…？

ハイリスク群に対する予防的ステロイド

Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg× <u>1回</u> (125mg)	<u>24時間前</u> に単回のみ
			5mg× <u>2回</u> (250mg)	<u>24時間前</u> からq12hr
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr
			5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前</u> からq6hr

ハイリスク群 = カブリークテスト陽性

# 当施設での方針

- ・ 今回のメタ解析の結果をもってしても、予防的ステロイドの投与方法は**今までと変わらない**
  - ▶ 当院では、ステロイド投与量ができるだけ少なくなるように、**François** ら**2007**の投与方法をもとに、**カフリークテスト陽性**の挿管患者に対して、**抜管12時間前**から**mPSL 20mg q4hr**（合計4回投与）

おまけ

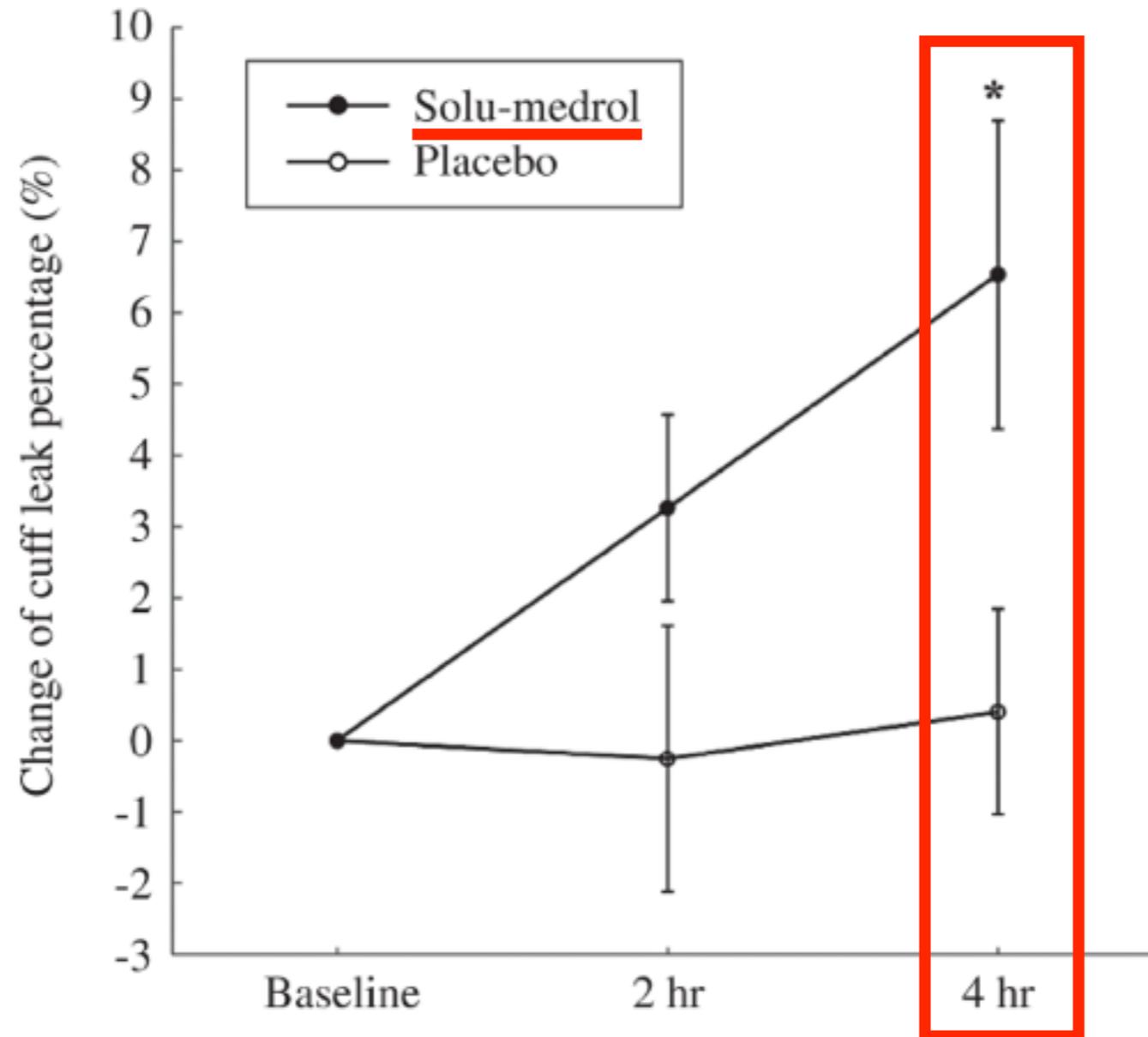
Study	ステロイドの種類	投与経路	用量 (Hydrocortisone換算)	投与時期と間隔
Gaussorogues 1987	Methylprednisolone	IV&IM	40mg×1回 (400mg)	30分前に単回のみ
Darmon 1992	Dexamethasone	IV	8max1回 (200mg)	1時間前に単回のみ
			100mg)	1時間前に単回のみ
Cheng 2006	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>4回</u> (800mg)	<u>24時間前からq6hr</u>
	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>24時間前に単回のみ</u>
François 2007	Methylprednisolone	IV	20mg×4回 (400mg)	12時間前からq4hr
Lee 2007	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前からq6hr</u>
Shih 2007	Hydrocortisone	IV	不明	24時間前からq6hr
Baloch 2010	Dexamethasone	IV	5max4回 (500mg)	24時間前からq6hr
Cheng 2011	Methylprednisolone	IV	40mg× <u>1回</u> (200mg)	<u>4時間前に単回のみ</u>
Yu 2014	Dexamethasone	IV	5mg× <u>1回</u> (125mg)	<u>24時間前に単回のみ</u>
			5mg× <u>2回</u> (250mg)	<u>24時間前からq12hr</u>
Lin 2016	Dexamethasone	IV	5mg× <u>4回</u> (500mg)	<u>24時間前からq6hr</u>
			10mg× <u>4回</u> (1000mg)	<u>24時間前からq6hr</u>

ハイリスク群 = カブリークテスト陽性

# ChengらのRCT (2011)

- ・ 多施設**DB-RCT**、N=71
- ・ 24時間以上の人工呼吸器管理を受けた成人患者、カフリーク率<24%
- ・ 抜管**4時間前**にmPSL40mgを**1回静注** vs. プラセボ (生食)
- ・ mPSL40mg単回投与により抜管後喉頭浮腫は**有意に減少**し (15% vs. 39.4%、 $p<0.05$ )、再挿管も**有意に減少** (7.9% vs. 30.3%、 $p<0.05$ )
- ・ カフリーク率は投与2時間後よりも**4時間後で有意に上昇** (3.3% vs. 6.5%)
- ・ **ICU滞在期間**や**コスト**も介入群で**有意に減少** (8.6日 vs. 13日 [ $p=0.004$ ]、4687 USD vs. 6750 USD [ $p=0.01$ ])

# ChengらのRCT (2011)



**Figure 2.** Changes in cuff leak percentage (%) compared to baseline at 2 h and 4 h after the injection of methylprednisolone in the treated group and normal saline in the placebo group. \*P<0.05 vs. placebo group.

# 私見（おまけ）

- ・ Chengらの2011年に報告したRCTでは今までのRCTとは異なり、あえて「**4時間前にmPSL40mg単回投与**」という方法でその有効性を報告
- ・ 実臨床としては、**数時間前からの単回投与**の方が抜管が遅れることもなく、ICU滞在率やコストの面からも有用と考える

現時点では抜管12～24時間前からのステロイド頻回投与の有用性が確立されていると考えられるが、  
今後、**抜管数時間前からの単回投与**の有用性が検討される可能性がある

# ATS/ACCPの呼吸器離脱 GL2016

- 抜管基準を満たしたが、抜管後の気道狭窄**リスクが高い**患者\*では、**カフリークテスト**を施行すべき  
(Recommendation : Conditional、 Evidence : **Very Low Quality**)

\*高リスク群 :

外傷による挿管、6日間以上の挿管、径の太い挿管チューブ、女性、自己抜管後の再挿管

- カフリークテストに失敗したが、他の抜管基準は満たしている成人患者では、抜管の**4時間前**までにステロイドの全身投与を行うべき。カフリークテストの再施行は不要。  
(Recommendation : Conditional、 Evidence : **Moderate-Quality**)

(CHEST 2017;151:160-5)

# 気管チューブ径について

- 今回のメタ解析のRCTの中で、カフリークテスト陽性を対象とした論文において、気管チューブ径に関する分析

Study	気管チューブ径	
	study群	プラセボ群
Cheng 2006	不明	不明
	不明	不明
Lee 2007	6.5/7.0mm : 5/40 7.5/8.0mm : 35/40	6.5/7.0mm : 4/40 7.5/8.0mm : 36/40
Baloch 2010	7.61±0.49mm	7.47±0.53mm
Cheng 2011	6.5/7.0mm : 12/38 7.5/8.0mm : 26/38	6.5/7.0mm : 11/33 7.5/8.0mm : 22/33
Yu 2014	不明	不明
Lin 2016	6.5/7.0mm : 16/83 7.5/8.0mm : 67/83	6.5/7.0mm : 7/43 7.5/8.0mm : 36/43