JHospitalist Network

Journal Club　2022年11月21日

急性心不全に対する
アセタゾラミドの有効性について

施設名　愛仁会明石医療センター総合内科
作成者　大川悟史
監修　　大西潤

症例：89歳・男性　主訴：両側下腿浮腫、労作時呼吸困難

【現病歴】

来院10日前からの両下腿浮腫・労作時呼吸困難で来院。

【既往歴】

慢性心不全（HFpEF、EF 68%）、心房細動、高血圧症、鉄欠乏性貧血

【内服歴】

アゾセミド 45mg/日

ビソプロロールフマル酸塩 2.5mg/日

ランソプラゾール 15mg/日

バルサルタン 20mg/日

ワーファリン 1.5mg/日

クエン酸第一鉄Na 100mg/日

来院時所見

【身体所見】

BT36.6℃、BP130/75mmHg、HR71回/分、

RR24回/分、SpO_2 98%(室内気)

両下肺でcoarse crackles聴取、両下腿にslow pitting edemaあり

【検査所見】

生化学：BUN 24mg/dL、Cr 1.04mg/dL、Na 146mEq/L、

K 4.9mEq/L、BNP 325.4pg/mL

心電図：HR71回/分、sinus rhythm、ST変化なし

胸部X線：肺野に透過性低下なし、CTR 64%、両側CP angle dull

経過

急性心不全と診断。

フロセミド 20mg/日の静注を開始。

しかし治療に反応に乏しく、フロセミド投与量を80mg/日まで増量。

利尿薬に反応尿がみられ、徐々に呼吸苦や下腿浮腫は改善。

臨床疑問

急性心不全にループ利尿薬を使うのが

一般的だけど、

他の利尿薬はどうなんだろう？

EBMの５つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

臨床疑問

急性心不全の患者に対して、
ループ利尿薬以外の利尿薬の効果は？

P	急性心不全で入院した患者
I	ループ利尿薬以外の利尿薬
C	ループ利尿薬
O	症状の改善

EBMの５つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. **問題について情報を収集**
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

急性・慢性心不全ガイドライン

バソプレシンV_2受容体拮抗薬（トルバプタン）				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合の体液貯留に対しての投与（高ナトリウム血症を除く）	IIa	A	B	II
低ナトリウム血症を伴う体液貯留に対しての投与	IIa	C	C1	II
MRA				
ループ利尿薬による利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
腎機能が保たれた低カリウム血症合併例に対する投与	IIa	B	B	II
腎機能障害，高カリウム血症合併例に対する投与	III	C	D	VI
サイアザイド系利尿薬				
フロセミドによる利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure (JCS 2017/JHFS 2017)

Na146mEqの高Na血症、
トルバプタンは使いづらい

MRAも腎障害・高K血症が…

サイアザイドも有効性は微妙…

利尿薬といえばアセタゾラミドがあるけど、
どうだろう？

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed.gov

("Heart Failure"[Mesh]) AND "Acetazolamide"[Mesh]

Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

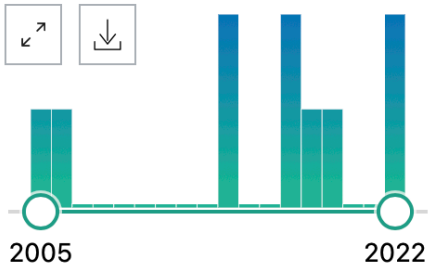
Save Email Send to Sorted by: Most recent Display options

MY NCBI FILTERS

9 results

Page 1 of 1

RESULTS BY YEAR



Filters applied: Randomized Controlled Trial. Clear all

1 Cite Share

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload.

Mullens W, Dauw J, Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, Meekers E, Tartaglia K, Chenot F, Moubayed S, Dierckx R, Blouard P, Troisfontaines P, Derthoo D, Smolders W, Bruckers L, Droogne W, Ter Maaten JM, Damman K, Lassus J, Mebazaa A, Filippatos G, Ruschitzka F, Dupont M; ADVOR Study Group.

N Engl J Med. 2022 Sep 29;387(13):1185-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2203094. Epub 2022 Aug 27.

PMID: 36027559 Clinical Trial.

EBMの５つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. **情報の批判的吟味**
4. 情報の患者への適応を検討
5. Step1から4の評価

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload

Wilfried Mullens, M.D., Ph.D., Jeroen Dauw, M.D., Pieter Martens, M.D., Ph.D., Frederik H. Verbrugge, M.D., Ph.D., Petra Nijst, M.D., Ph.D., Evelyne Meekers, M.D., Katrien Tartaglia, M.Sc., Fabien Chenot, M.D., Samer Moubayed, M.D., Riet Dierckx, M.D., Ph.D., Philippe Blouard, M.D., Pierre Troisfontaines, M.D., et al., for the ADVOR Study Group*

- 多施設、二重盲検化、無作為化、プラセボ
- 実施場所：ベルギーの27施設
- 期間　　：2018年11月11日～2022年1月17日
- 追跡期間：3ヶ月
- 解析　　：Intention-to-treat解析

論文のPICO

P	浮腫、胸水、腹水があり、 NT-proBNP 1000pg/mL以上またはBNP 250pg/mL以上の急性心不全患者
I	ループ利尿薬＋アセタゾラミド
C	ループ利尿薬＋プラセボ
O	うっ血除去の成功

研究の背景

- 現在のガイドラインでは、急性心不全患者の体液過剰の改善にループ利尿薬の静脈内投与が推奨されている。

Eur Heart J 2021;42:3599-3726.

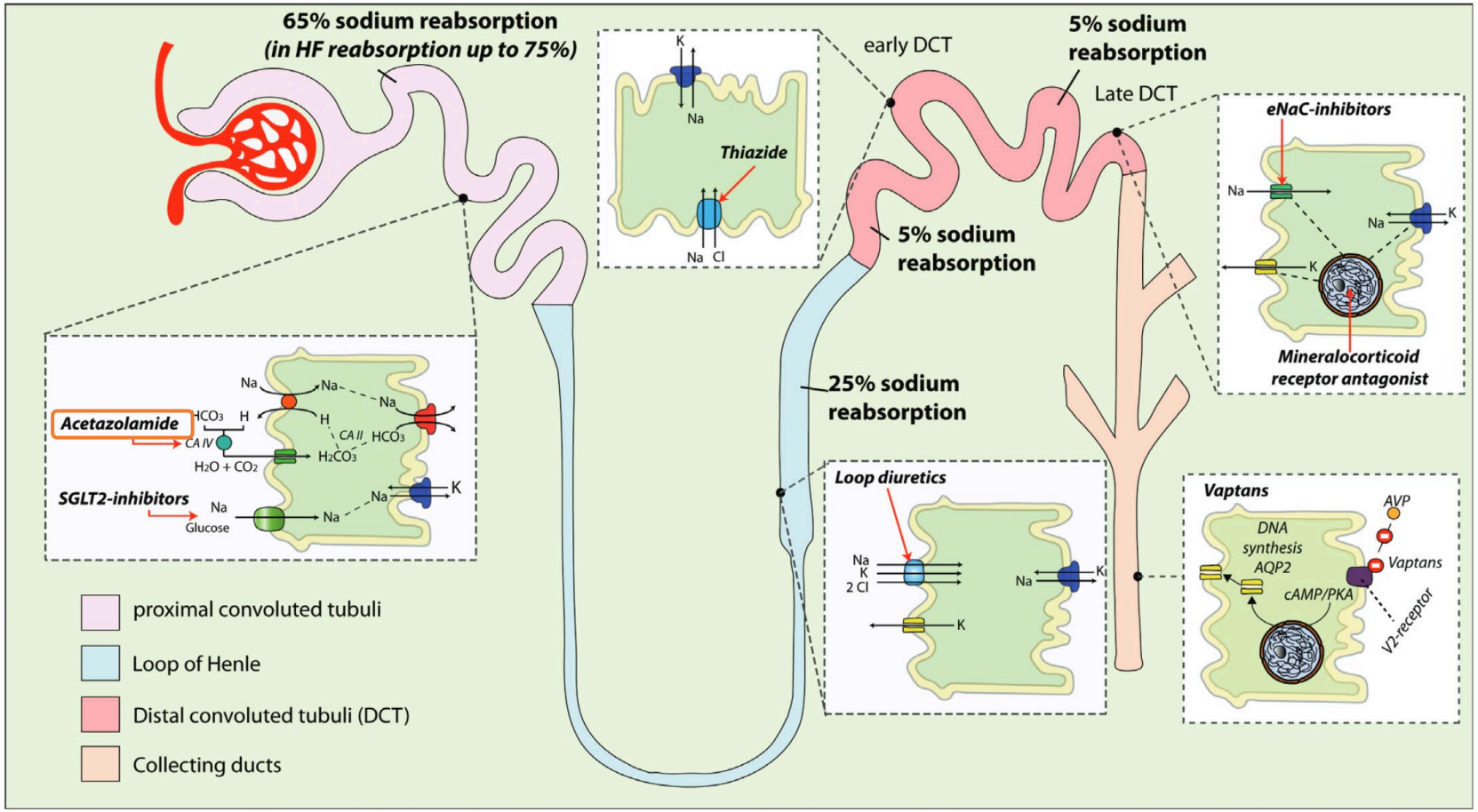
- しかし高用量（経口維持量の2～2.5倍）のループ利尿薬を使用しても、体液過剰の症状が残ったまま退院する患者も多くいる。

Circ Heart Fail 2012;5:54-62.
Nat Rev Dis Primers 2020;6:16-16.

- 静注ループ利尿薬に**アセタゾラミド**を追加することで、尿中Na排泄を増加させ、うっ血改善を促進する可能性がある。

Acta Cardiol 2015;70:265-273.
Eur J Heart Fail 2019;21:1415-1422.

利尿薬の作用部位



Eur J Heart Fail 2019;21:137-155.

炭酸脱水素酵素（CA）

近位尿細管腔

$$H_2CO_3 \xrightarrow{CA} H_2O + CO_2$$

近位尿細管上皮細胞

$$H_2CO_3 \xrightarrow{CA} H^+ + HCO_3^-$$

アセタゾラミド（炭酸脱水素酵素阻害薬）

→ 近位尿細管でHCO_3^-の再吸収阻害

Na再吸収を抑制しヘンレのループまでNaが届き、ループ利尿薬の効果を上げる相乗効果を期待

Inclusion Criteria

- 18歳以上で非代償性心不全の臨床診断を受け、待機的または緊急入院した患者
- 体液過剰の臨床症状（明らかな圧痕性浮腫、エコーで腹水、胸部X線 or エコーで胸水）を少なくとも1つ認める
- 入院1ヶ月以上前からフロセミド40mg相当のループ利尿薬を内服
- NT-proBNP>1000pg/mLまたはBNP>250pg/mL
- 12ヶ月以内に心エコー、心臓カテーテル検査、核医学検査、MRIなどで左室駆出率が評価されている患者

Exclusion Criteria ①

- 急性冠症候群の併発
- 収縮期血圧<90mmHgまたは平均血圧<65mmHg
- eGFR<20mL/min/1.73m²
- 妊娠中または授乳中の患者
- 尿カテーテルの挿入が困難な尿失禁のある患者
- 以下の既往がある患者：

  外科的治療を必要とする先天性心疾患
  心臓移植および/または補助人工心臓
  腎代替療法または限外濾過

Exclusion Criteria ②

- 以下が予測される患者：

  試験期間中の強心薬、昇圧薬、血管拡張薬の静脈内投与

  3日以内の腎毒性がある薬剤の使用（造影剤等）

- 以下の薬剤使用がある患者：

  アセタゾラミド

  SGLT-2阻害薬

  フロセミド換算で80mgを超えるループ利尿薬の静注投与

  MRAを除くプロトコルで定義された以外の利尿薬

Intervention & Comparison

	プラセボ群（GROUP 1）	アセタゾラミド群（GROUP2）
Day 1	持参の2倍量の静注ループ利尿薬 ＋ プラセボ	持参の2倍量の静注ループ利尿薬
Day 2 朝	持参と同量の静注ループ利尿薬 ＋ **プラセボ**	持参と同量の静注ループ利尿薬 ＋**アセタゾラミド 500mg**
Day 2 朝から6時間後	持参と同量の静注ループ利尿薬	持参と同量の静注ループ利尿薬
Day 3 朝	持参と同量の静注ループ利尿薬 ＋ **プラセボ**	持参と同量の静注ループ利尿薬 ＋**アセタゾラミド 500mg**
Day 3 朝から6時間後	持参と同量の静注ループ利尿薬	持参と同量の静注ループ利尿薬

Day 3 朝までの尿量が3.5L未満かつ、うっ血解除できていない場合は治療のエスカレーション

→ **2倍量のループ利尿薬静注** or **クロルタリドン 50mg内服追加** or **限外濾過もしくは腎代替療法**

Intervention & Comparison

体液量の評価

浮腫	浮腫なし (Score 0)	すぐに消退する圧痕浮腫 (Score 1)	明らかな圧痕浮腫 (Score 2)	足首上の浮腫 (Score 3)	膝上の浮腫 (Score 4)
胸水 (疑いあれば 胸部X線or超音波で確認)	胸水なし (Score 0)	Minor：穿刺できない胸水 (Score 2)		Major：穿刺可能な胸水 (Score 3)	
腹水 (疑いあれば超音波で確認)	腹水なし (Score 0)	超音波でのみで検出できる軽度の腹水 (Score 2)		多量の腹水 (Score 3)	

うっ血解除の成功

静注利尿薬を継続

浮腫：0～4点

胸水：0～3点

腹水：0～3点

合計10点満点

1点以下をうっ血解除の成功と定義

Primary Outcome

・うっ血解除の成功＝無作為化から3日以内に体液過剰のない状態

– 無作為化後初日の朝におけるうっ血解除の成功（Score≦1点）

– 無作為化後2日目の朝におけるうっ血解除の成功（Score≦1点）

– 無作為化後3日目の朝におけるうっ血解除の成功（Score≦1点）

かつ

2日目朝までの累計尿量が3.5Lを超えている

Secondary Outcome

- 追跡期間3ヶ月間の全死亡および心不全による再入院の複合エンドポイント
- 入院期間
- EuroQoLの変化

サンプルサイズ

DOSE試験から、プラセボ群のうっ血解除の成功率を**15%**と推定

アセタゾラミド群は主要エンドポイントを推定する過去の研究はなく、

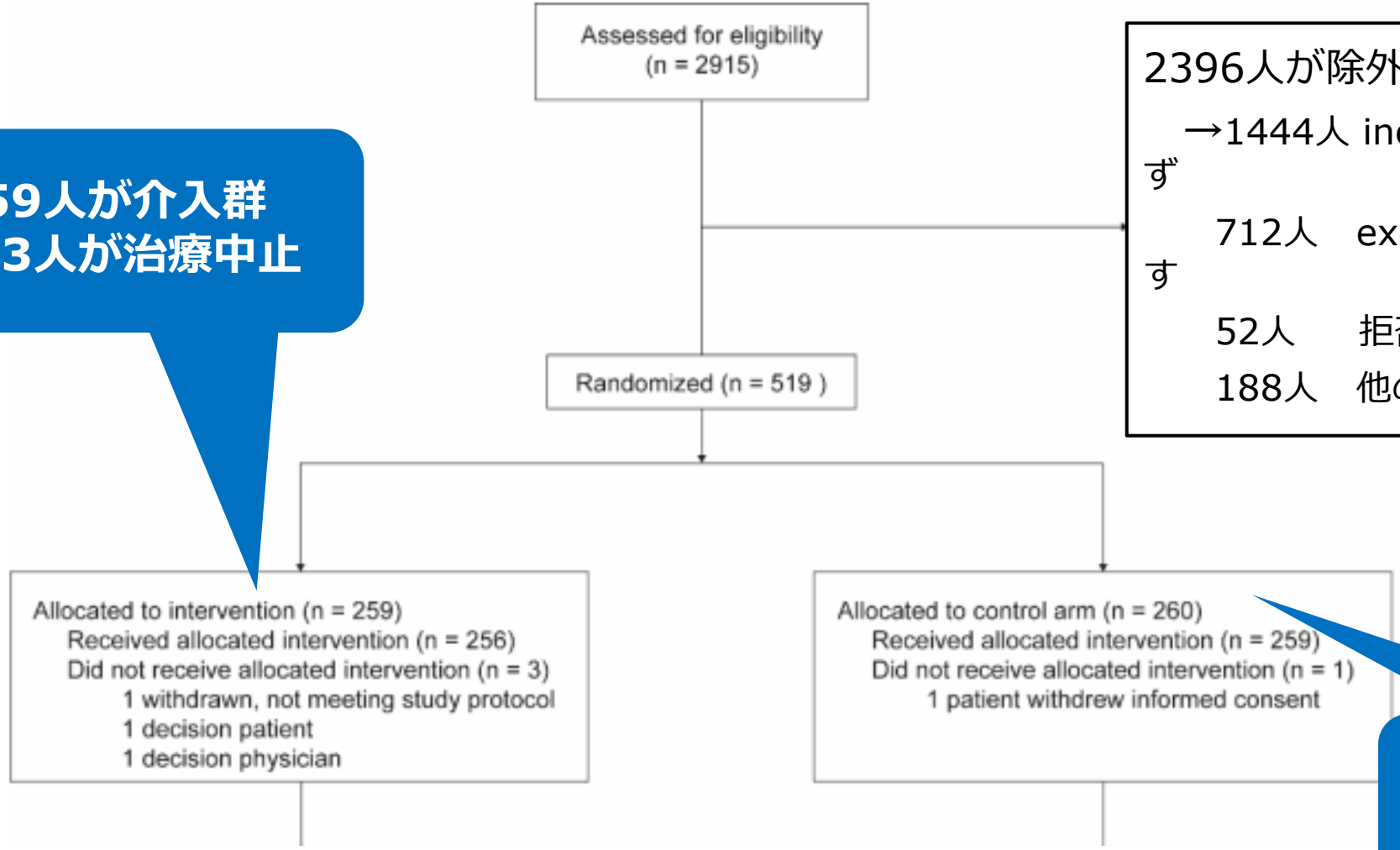
諮問委員会との議論で**25%**と推定

αエラー 0.05 、検出力が 80% と仮定すると、

目標サンプル サイズは**494**人必要

さらに5% の離脱を考慮すると、必要なサンプルサイズは**519**人

論文の妥当性を吟味



2396人が除外

→1444人 inclusion criteriaを満たさず

712人　exclusion criteriaを満たす

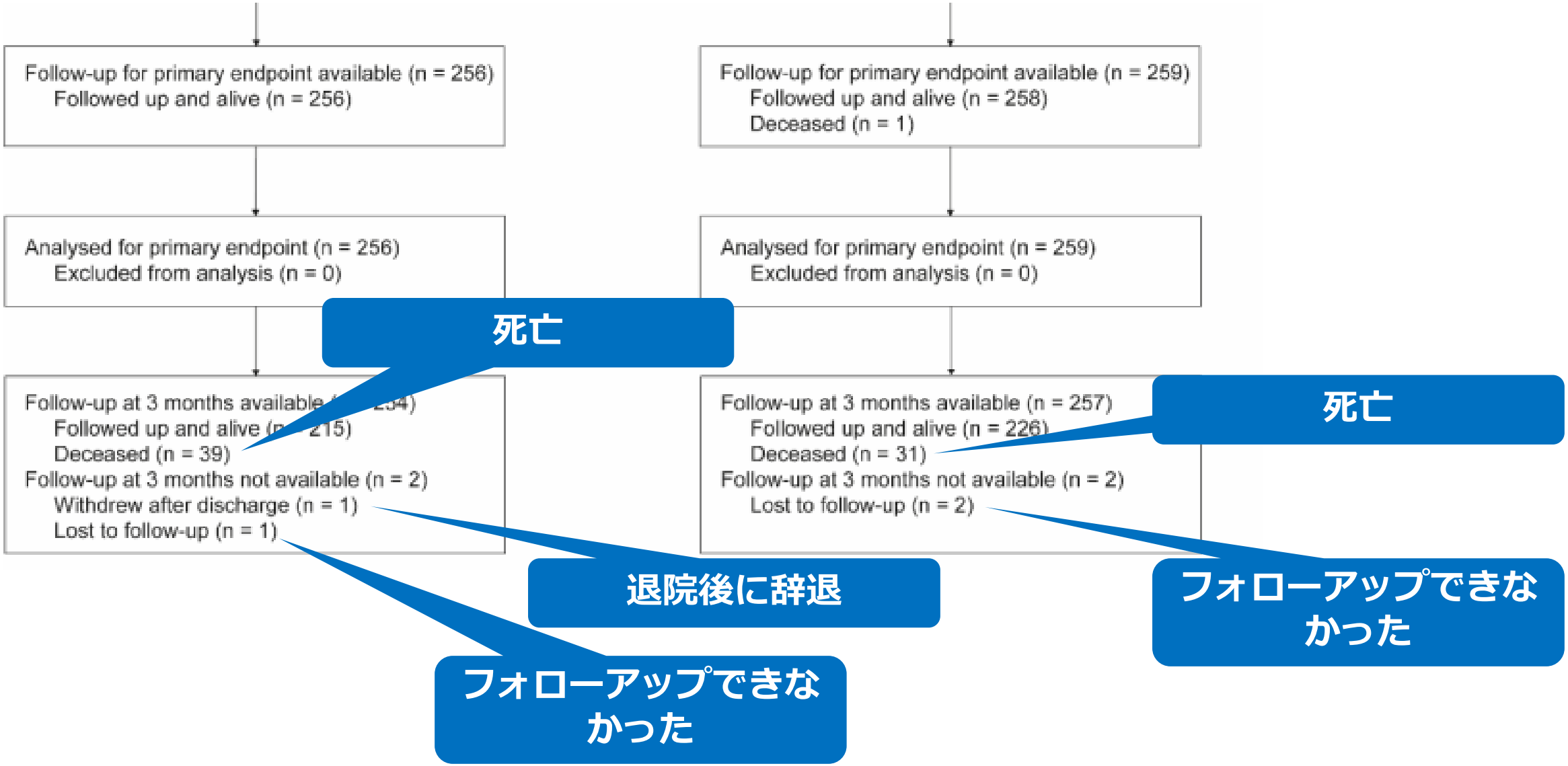
52人　拒否

188人　他の理由で不参加

259人が介入群
うち3人が治療中止

260人が対照群
うち1人が治療中止

論文の妥当性を吟味


Follow-up for primary endpoint available (n = 256)
Followed up and alive (n = 256)
Analysed for primary endpoint (n = 256)
Excluded from analysis (n = 0)
Follow-up at 3 months available
Followed up and alive
Deceased (n = 39)
Follow-up at 3 months not available (n = 2)
Withdrew after discharge (n = 1)
Lost to follow-up (n = 1)
Follow-up for primary endpoint available (n = 259)
Followed up and alive (n = 258)
Deceased (n = 1)
Analysed for primary endpoint (n = 259)
Excluded from analysis (n = 0)
Follow-up at 3 months available (n = 257)
Followed up and alive (n = 226)
Deceased (n = 31)
Follow-up at 3 months not available (n = 2)
Lost to follow-up (n = 2)
死亡
死亡
退院後に辞退
フォローアップできなかった
フォローアップできなかった

論文の妥当性を吟味

- **患者の割り振りはランダム化されているか**

  → アセタゾラミド、プラセボ群に1：1にランダム割り付け

- **分からないように隠蔽化されているか**

  → Web-base systemを使用し隠蔽化されている

- **患者背景は両群で等しいか**

  → 等しい

Baseline Characteristics

Characteristic	Placebo (N=260)	Acetazolamide (N=259)	Total (N=519)
Age — yr	78.5±8.8	77.9 ±9.0	78.2±8.9
Male sex — no. (%)	155 (59.6)	170 (65.6)	325 (62.6)
White race — no. (%)†	256 (98.5)	258 (99.6)	514 (99.0)
Heart rate — beats/min	77±18	79±19	78±18
Blood pressure — mm Hg			
Systolic	127±22	126±20	127±21
Diastolic	73±13	72±13	72±13
Weight — kg	84.4±19.7	85.3±23.0	84.8±21.4
Median congestion score at baseline (IQR)‡	4 (3–6)	4 (3–5)	4 (3–6)
Components of congestion score — no. (%)			
Edema§	241 (92.7)	237 (91.5)	478 (92.1)
Pleural effusion	143 (55.0)	130 (50.2)	273 (52.6)
Ascites	25 (9.6)	21 (8.1)	46 (8.9)
Median home maintenance dose of furosemide equivalent (IQR) — mg	60 (40–100)	80 (40–120)	60 (40–100)

年齢

白人

体重

フロセミド量

Characteristic	Placebo (N=260)	Acetazolamide (N=259)	Total (N=519)
Left ventricular ejection fraction			
Mean — %	43±15	43±15	43±15
≤40% — no. (%)	111 (42.7)	113 (43.6)	224 (43.2)
Median NT-proBNP (IQR) — pg/ml	6483 (3262–11,839)	5600 (3034–10,100)	6173 (3068–10,896)
NYHA functional class — no. (%)			
II	35 (13.5)	31 (12.0)	66 (12.7)
III	148 (56.9)	148 (57.1)	296 (57.0)
IV	77 (29.6)	80 (30.9)	157 (30.3)
Ischemic cause — no. (%)	113 (43.5)	119 (45.9)	232 (44.7)
Serum hemoglobin — g/dl	11.9±2.0	11.9±2.0	11.9±2.0
Sodium — mmol/liter	140±4	139±4	139±4
Median serum creatinine (IQR) — mg/dl	1.5 (1.2–1.9)	1.5 (1.2–2.0)	1.5 (1.2–1.9)
Estimated GFR			
Median (IQR) — ml/min/1.73 m^2	38 (29–51)	40 (30–52)	39 (29–52)
<60 ml/min/1.73 m^2 — no. (%)	215 (82.7)	209 (80.7)	424 (81.7)
Coexisting conditions — no. (%)			
History of atrial fibrillation	189 (72.7)	187 (72.2)	376 (72.4)
Diabetes	133 (51.2)	112 (43.2)	245 (47.2)
Hypertension	207 (79.6)	182 (70.3)	389 (75.0)
Treatment — no. (%)			
ACE inhibitor, ARB, or ARNI	140 (53.8)	130 (50.2)	270 (52.0)
Beta-blocker	212 (81.5)	207 (79.9)	419 (80.7)
Mineralocorticoid receptor antagonist	103 (39.6)	113 (43.6)	216 (41.6)
Loop diuretic	260 (100.0)	259 (100.0)	519 (100.0)
Implantable cardioverter–defibrillator	41 (15.8)	38 (14.7)	79 (15.2)
Cardiac-resynchronization therapy	25 (9.6)	36 (13.9)	61 (11.8)

HFrEF

虚血が誘引

eGFR平均

論文の妥当性を吟味

- **何重盲検か？**

  ○対象者　○治療者　○評価者　○データ解析者

  → 4重盲検

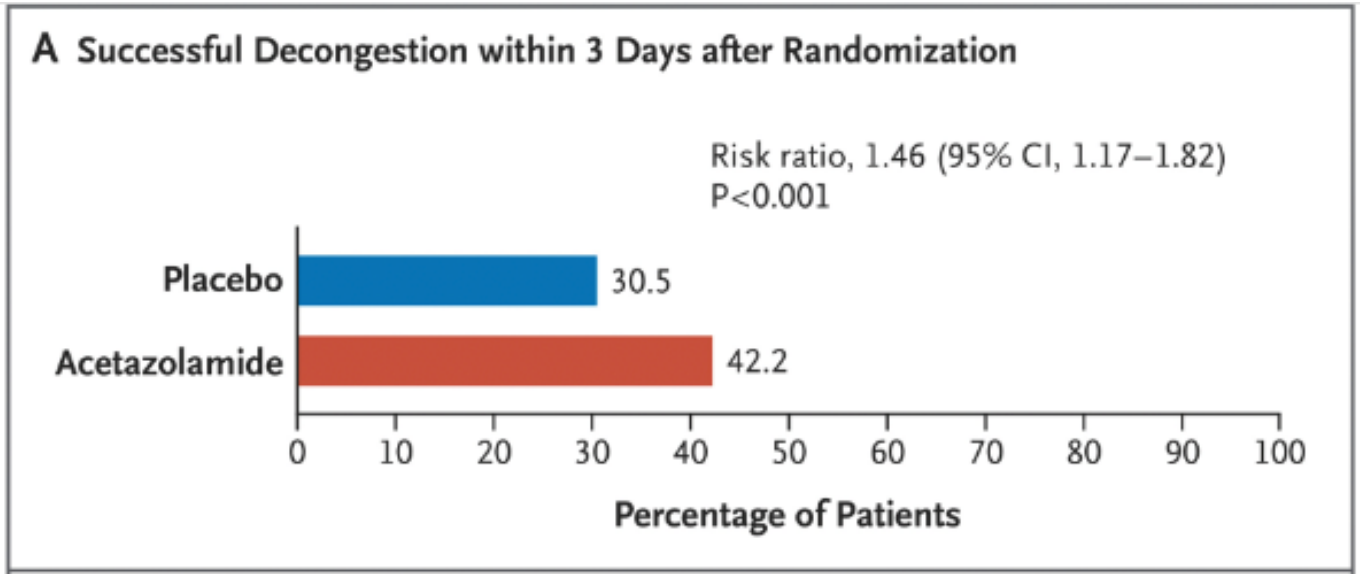
- **解析時のランダム化は守られているか？**

  →ITT解析で守られている

- **追跡率・追跡期間は十分か？**

  → 追跡率：99.2%、追跡期間：3ヶ月

Primary Outcome　無作為化から72時間以内の体液貯留の改善



プラセボ群

30.5% (79/259例)

アセタゾラミド群

42.2% (108/256例)

RR : 1.46 (95%信頼区間 : 1.17-1.82)、P<0.001
RRR : 0.383
ARR : 0.117
NNT : 9

アセタゾラミド群で有意にうっ血解除が成功

Secondary Outcome

3ヶ月以内の全死亡または心不全による再入院の複合

アセタゾラミド群：29.7%（76/256例）

プラセボ群：27.8%(72/259例）

→ **両群間に差なし** ハザード比：1.07 (95%信頼区間：0.78～1.48)

入院期間

アセタゾラミド群：平均8.8日　(95%信頼区間：8.0~9.5)

プラセボ群：平均9.9日　(95%信頼区間：9.1~10.8)

→**アセタゾラミド群で良好** (群間差：0.89、95%信頼区間：0.81～0.98)

安全性と有害事象

腎臓の安全性の
複合エンドポイント

重度の代謝性アシドーシス

低カリウム血症
低血圧

3 か月の有害事象の発生率

Variable	Placebo (N=259)	Acetazolamide (N=256)
Adverse events		
During treatment phase — no. (%)		
Combined renal safety end point	2 (0.8)	7 (2.7)
Doubling of serum creatinine level from baseline	0	2 (0.8)
≥50% sustained decrease in estimated GFR	1 (0.4)	4 (1.6)
Renal-replacement therapy during index hospitalization	1 (0.4)	4 (1.6)
Severe metabolic acidosis¶	0	0
Hypokalemia‖	10 (3.9)	14 (5.5)
Hypotension**	9 (3.5)	17 (6.6)
During 3 mo of follow-up — no. (%)		
Serious adverse event	124 (47.9)	123 (48.0)
Adverse event related to placebo or acetazolamide	3 (1.2)	8 (3.1)
Cardiovascular adverse event	122 (47.1)	113 (44.1)

重度の代謝性アシドーシスは両群とも発生せず、
有害事象の発生は、いずれも両群で差はなかった

Limitation

- Inclusion Criteriaはフロセミド換算40mgのループ利尿薬を少なくとも1ヶ月経口投与とあり、新規心不全と診断された患者に適応できない可能性あり
- eGFR<20mL/min/1.73m^{2}や透析患者など、腎機能低下患者は除外されている
- うっ血スコアに血管内ボリュームがなく、正確な評価は疑問
- うっ血の評価が医師による判断で、絶対的評価ではない
- 研究時にSGLT-2阻害薬が認可されていない
- ほとんどが白人

EBMの５つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. **情報の患者への適応を検討**
5. Step1から4の評価

自分の患者に適応できるか？

Inclusion Criteria

・18歳以上

→ ○(89歳)

・体液過剰の臨床症状（浮腫、胸水、腹水など）を少なくとも1つ認める

→ ○両下腿浮腫、胸水あり

・NT-proBNP≧1000pg/mL and/or BNP≧250pg/mL

→ ○（BNP：325.4pg/mL)

・入院前少なくとも1ヶ月間フロセミド40mg相当のループ利尿薬経口投与

→ △アゾセミド30mg 1.5錠（フロセミド換算で30mg）

自分の患者に適応できるか？

	Baseline　Characteristics	実際の患者
年齢	78歳	89歳
人種	白人：99%	日本人
EF	平均：43% 40%未満：43%	47%
NYHA	Ⅱ：13% Ⅲ：57% Ⅳ：30%	NYHA Ⅱ
既往歴	心房細動：72% 糖尿病：47% 高血圧：75%	心房細動
内服歴	RAS系：52% β遮断薬：80% MRA：42%	RAS系 β遮断薬 MRA

→ アジア人はいないが、その他は大きく外れてはいないと考える

患者にとって、本当に大事なアウトカムが吟味されているか？

論文のPrimary Outcome

3日以内のうっ血解除の成功

→ うっ血の改善は呼吸苦など患者にとっての
苦痛の改善につながるため、重要なアウトカムである。

治療利益が治療による害を上回るか？　コスト

アセタゾラミド 500mg/日　514円

514×3日＝**1542円**

NNT＝9

9人に治療して1人はうっ血解除に成功

⬇

大きなコストをかけず、NNT＝9と治療効果もよい値で
うっ血解除の成功率を上げることができる

症例の振り返り

慢性心不全（HFpEF）、心房細動のある患者で、

来院10日前から増悪する両下腿浮腫を主訴に来院。

急性心不全と診断し静注フロセミドの投与を開始した。

しかし治療に反応に乏しく、フロセミド投与量を増量。

利尿薬に反応尿がみられ、徐々に呼吸苦や下腿浮腫は改善。

臨床疑問

ループ利尿薬以外の利尿薬の選択肢は？

症例の振り返り

- フロセミド静注にアゾセミド併用することで、
  うっ血解除の成功率を上げることができるかもしれない

- しかし急性心不全に対するアセタゾラミド静注は日本では未承認

- アセタゾラミドと同様に、近位尿細管へ作用するSGLT-2阻害薬について、
  急性心不全に対して早期開始する試験が現在進行中

- アセタゾラミドやSGLT-2阻害薬について、
  今後急性心不全への適応が進むかもしれないため目が離せない

EBMの５つのステップ

1. 患者さんの疑問を定式化
2. 問題について情報を収集
3. 情報の批判的吟味
4. 情報の患者への適応を検討
5. **Step1から4の評価**

スライドまとめ：EBMの5つのステップに沿って

1. 患者さんの問題を定式化

臨床的な疑問をPICOにあてはめて定式化できた

2. 問題について情報を収集

PubMedを利用して最新の情報を収集することができた

3. 情報の批判的吟味

フォーマットに準じて、論文を体系的に評価した

4. 情報の患者への適応を検討

論文の患者の特徴と比較して、実際に適応できるか検討した

Take Home Message

・ループ利尿薬を使用した患者が、急性心不全で入院した場合、
ループ利尿薬とアセタゾラミドの併用を考慮してもよいかもしれない

・ただしアセタゾラミドは本邦で心不全に適応はなく、
使用にあたっては今後のコンセンサスが待たれる

・近位尿細管に作用するアセタゾラミドやSGLT-2阻害薬について、
急性心不全に対する今後の展開を注視していく必要あり