

表 題 抜管前ステロイド投与の抜管後気道合併症に対する
予防効果と副作用

論 文 の 区 分 論文博士

著 者 名 栗山 明

所 属 自治医科大学 地域医療学センター 総合診療部門
倉敷中央病院 救命救急センター 救急科

2020年 11月 4日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 地域医療学分野 地域医療学
教授 松村 正巳

【目次】

項目	ページ
はじめに	1
方法（第一研究）	2
結果（第一研究）	7
方法（第二研究）	22
結果（第二研究）	26
考察	36
おわりに	45
参考文献	46

【はじめに】

集中治療室（ICU）に入室する患者の多くが気管挿管されている。病状の改善に伴い、気管内チューブを抜去し（以下、抜管と記す）、自発呼吸に移行する。しかし、一部の患者で、抜管後まもなく再度気管挿管を要する事態になる（以下、抜管失敗と記す）⁽¹⁾。抜管後喉頭浮腫は抜管失敗の重要な原因の一つである。喘鳴は抜管後喉頭浮腫の典型的な臨床所見であり、抜管後喘鳴を呈する患者の10～100%が再挿管を要する⁽²⁾。抜管失敗と再挿管は人工呼吸期間やICU滞在期間の延長、合併症の増加、医療費の増大に関連するため、抜管後喉頭浮腫を予防する必要がある⁽³⁻⁸⁾。

コルチコステロイド（以下、ステロイドと記す）は気管内チューブの粘膜障害による炎症性喉頭浮腫を軽減する。抜管に関するガイドラインでは、気道合併症のリスクがある患者に対して予防的にステロイドを投与することが推奨されてきた⁽⁹⁾。

2008年から2009年にかけて出版された4報の系統的レビューでは、抜管前にステロイドを全身投与することで抜管後喉頭浮腫と再挿管が予防されることが示唆された⁽¹⁰⁻¹³⁾。そのうち1報の系統的レビューは、抜管後喉頭浮腫のリスクによって抜管前のステロイド投与の効果が異なる可能性に言及したが⁽¹¹⁾、含まれた研究数は7件と少なかった。先述の系統的レビューが出版されて以降、

同じトピックに関する臨床試験が新たに実施された。そこで、これらの知見を含めて、ステロイドの抜管後喉頭浮腫や再挿管に対する予防効果が、抜管後喉頭浮腫のリスクによって異なるか再検討する意義があると考えた。先述の系統的レビューでは、抜管前のステロイド全身投与に伴う副作用が少ないと示唆されたが、臨床現場では短期間投与であってもステロイドの全身投与が原因と考えられる事象に遭遇する。そこで、ステロイドの全身投与による副作用を臨床現場のデータを用いて記述する必要があると考えた。

本稿では、挿管患者の抜管前にステロイドを全身投与することで（以下、抜管前ステロイドと記す）、抜管後喉頭浮腫と再挿管が予防できるかを再検討すべく実施した系統的レビューとメタ分析を第一研究として報告する。特に、抜管後喉頭浮腫のリスクを層別化するためにカフリーク試験の実施の有無に着目した。更に、抜管前ステロイドを投与することの副作用として、高血糖に着目した観察研究を第二研究として報告する。

【方法（第一研究）】

本研究の実施に先立ち、研究計画書を PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) に登録した (CRD42016025997)。PRISMA 声明 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Statement) に準拠して研究を行った⁽¹⁴⁾。

ランダム化比較試験 (RCT) を対象とする研究デザインとした。対象集団は気管挿管・人工呼吸を行われ、抜管を予定されている成人患者とした。対象となる介入は予定抜管前に全身投与されたステロイド、コントロール群はプラセボ、もしくは通常のケアとした。ステロイドの種類、投与回数、用量に制限を設けなかった。抜管後に投与されたステロイドや吸入ステロイドに関する研究は除外した。

PubMed、EMBASE、CENTRAL (Cochrane central register of controlled trials)、Wanfang Database, the China Academic Journal Network Publishing Database から該当する研究を検索した。同トピックに関して出版された Cochrane レビューの検索式を参考にして文献検索を行った (表 1)。該当する研究論文の参考文献および Google Scholar の引用履歴から更に該当する可能性がある研究を検索した。対象とする研究論文の言語に制限を設けなかった。2016 年 2 月 29 日に最終文献検索を行った。

表 1. 検索式

#1. "intubation, intratracheal"[MeSH Terms] OR "laryngeal edema"[MeSH Terms] OR "airway obstruction"[MeSH Terms] OR "stridor*" OR (laryn* near/3 edema*) OR (airway obstruction) OR intubation OR extubation

#2. "adrenal cortex hormones"[Pharmacological Action] OR "adrenal cortex hormones"[MeSH Terms] OR steroid* OR corticosteroid* OR glucocorticoid* OR prednisone OR prednisolone OR methylprednisolone OR dexamethasone OR cortisone OR hydrocortisone OR budesonide OR fluticasone OR ciclesonide OR triamcinolone OR beclomethasone OR flunisolide OR mometasone

#3. ((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial [pt]) OR (randomized [tiab]) OR (placebo [tiab]) OR (drug therapy [sh]) OR (randomly [tiab]) OR (trial [tiab]) OR (groups [tiab]))) AND (humans [mh])

#4. #1 AND #2 AND #3

先述の文献検索から得られた文献を 2 名の研究者が独自に閲覧し、該当する可能性がある研究を選択した。次に、同じ 2 名の研究者が独自に、研究対象者の属性（年齢、性別）、研究の特性（研究が実施された ICU、サンプルサイズ）、介入方法（ステロイドの種類、用量と投与方法）を抽出した。更に、同じ 2 名の研究者が各研究に対して Cochrane risk of bias tool による研究のバイアス評価を独自に行った。評価、またはデータに不一致が見られた場合には議論を重ね、その一致を得た。データの詳細が分からない場合には著者に問い合わせを行った。著者に 3 回の E メールを送信して返答が得られなかった場合に、著者からの返答がないものと判断した。

主アウトカムは抜管後喉頭浮腫、再挿管、有害事象とした。抜管後喉頭浮腫は抜管後に生じた喉頭浮腫、または喘鳴と定義した。再挿管は、可能な限り、抜管後喉頭浮腫によって必要となった再挿管を選択した。いずれのアウトカムも二値データであり、リスク比（risk ratio [RR]）と 95%信頼区間（CI）で表記した。同一の研究において複数の介入群が存在した場合には、Cochrane Collaboration の推奨に基づいて、データを一群に統合した⁽¹⁵⁾。介入群、またはコントロール群でイベントが発生しなかった場合には、2×2 表のすべてのセルに 0.5 を追加して連続性の修正を行った⁽¹⁶⁾。DerSimonian と Laird のランダム効果モデルを用いてデータを統合した⁽¹⁷⁾。統計学的異質性は Cochrane の Q 統

計量と I-square (I^2) を用いて評価した⁽¹⁸⁾。funnel plot および Egger's test を用いて出版バイアスを評価した⁽¹⁹⁾。

次に、カフリーク試験による患者選定が実施された如何でサブグループ解析を行った。具体的には、カフリーク試験が実施されなかった研究では、抜管後喉頭浮腫のリスクが様々な患者が対象となっていたのに対して、カフリーク試験を実施された研究では、抜管後喉頭浮腫のリスクが高いと想定された患者のみが対象になった。更に、ハイドロコルチゾン換算にしたステロイド総投与量、ステロイドの投与回数、ステロイド投与開始から抜管までの時間を共変量としたメタ回帰分析を行った。デキサメタゾン 1 mg = プレドニゾロン 4 mg = メチルプレドニゾロン 5 mg = ハイドロコルチゾン 25 mg としてステロイド用量の換算を行った。

更に、次の感度分析を行った。まず、Cochrane risk of bias におけるランダム配列の生成 (Random sequence generation)、割付の隠蔽 (Allocation concealment)、アウトカム評価者の盲検化 (Blinding of outcome assessment) に関して、リスクが不明、または高いと判定された研究を除外した感度分析を行った。また、再挿管が抜管後喉頭浮腫に関連したものかどうか判断できない RCT を除外した感度分析も行った。

Stata SE version 11.2 (Stata Corp. College Station, TX, USA) を用いて統計

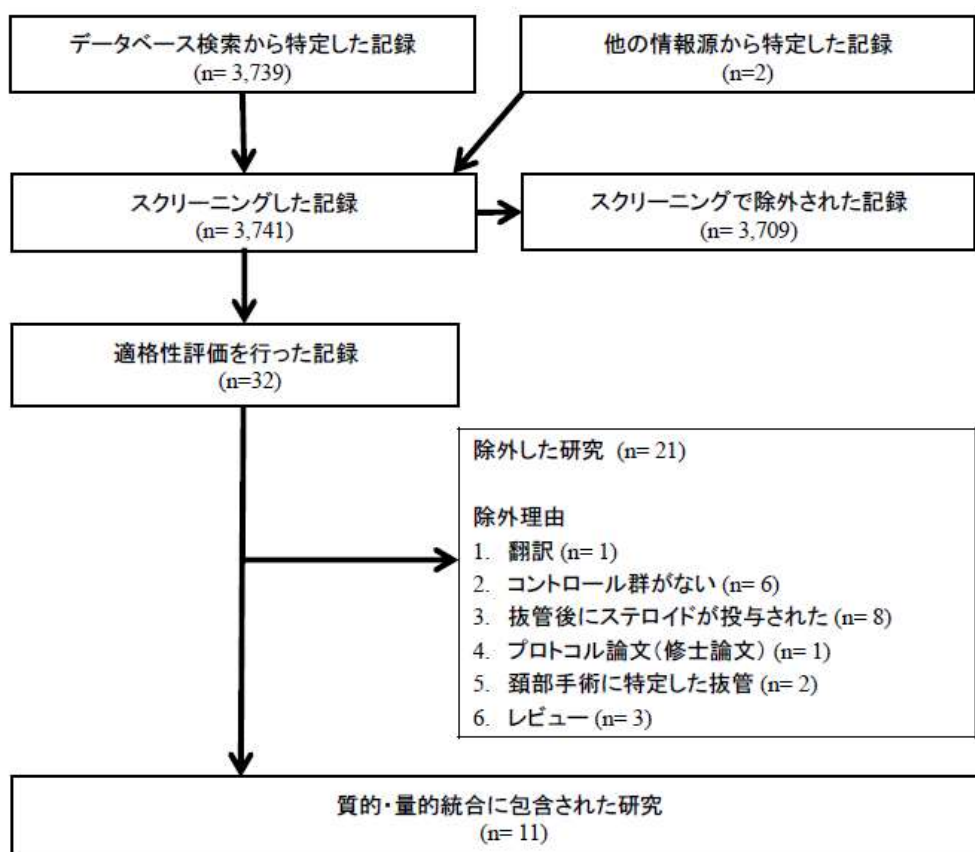
解析を行った。

【結果（第一研究）】

文献検索の結果

3,741 件の文献が同定された。このうち 32 件の文献を全文閲覧し、最終的に 2,472 名が関与した 11 件の RCT（11 報の論文）を本研究の対象とした⁽²⁰⁻³⁰⁾（図 1）。

図 1. 文献検索のフロー図



各研究の特徴

各研究の特徴を表 2 に示す。対象患者の平均年齢は 61.9 歳、女性が 47%を占めた。サンプルサイズの中央値は 128 名（範囲 71- 700）であった。研究が実施された ICU の内訳は内科系 ICU が 2 件、外科系 ICU が 1 件、混合 ICU が 8 件であった。緊急気管挿管をされた如何および気管挿管で使用した器具に関する情報はなかった。Baloch らの研究では attending resident が気管挿管を行ったと報告されていた。挿管チューブの内径は 8 件の研究で言及され、6.5 mmから 8.5 mmと多岐にわたった。内径 8.5 mmの挿管チューブを用いたと報告した研究は 1 件のみであった。人工呼吸期間の中央値は 6.9 日（範囲 3.0 – 14.5）であった。投与されたステロイドの種類はデキサメタゾン（5 件の研究）、メチルプレドニゾン（4 件）、ハイドロコルチゾン（2 件）であった。4 件の研究がステロイドを単回投与、4 件の研究が 4 回投与を行った。1 件の研究では同用量のステロイドの単回投与と 2 回投与を比較、別の 1 件の研究では同用量のステロイドの単回投与と 4 回投与を比較、更に別の 1 件の研究では 2 種類の用量の 4 回投与を比較した。ステロイドの総投与量はハイドロコルチゾン換算にて、100 mgから 1,000 mgと多岐にわたった。6 件の研究でカフリークを実施され、試験抜管後喉頭浮腫のリスクが高い患者が対象になったが、5 件の研究ではカフリーク試験を

実施されなかった。抜管後の声門の形態的变化について言及した研究はなかった。

表 2. 包含された研究の特徴

著者名 (国)	年	ICU の 種類	サンプルサ イズ (女性の割 合、%)	年齢	人 工 呼 吸 期 間 (日)	ステロイドのレジメン	Hydrocortisone 換 算の累積投与量 (mg)	カフリー ク試験の 実施	Comparator	抜管後観察 期間 (時間)
Gaussorgues (フランス)	1987	混合	276 (34.8)	54	14.5	<u>Methylprednisolone</u> : 40 mg IV and 40 mg IM 30 min before extubation	400	なし	報告なし	48
Darmon (フランス)	1992	混合	700 (42.1)	53.2	10.0	<u>Dexamethasone</u> : 8 mg IV 60 min before extubation.	200	なし	プラセボ	24
Ho (台湾)	1996	混合	77 (23.4)	62.5	5.4	<u>Hydrocortisone</u> : 100 mg IV 1 hr before extubation	100	なし	プラセボ	24
Cheng (台湾)	2006	混合	128 (61.7)	66.1	6.9	<u>Methylprednisolone</u> : 40 mg IV every 6 hrs (4 doses); 40 mg IV followed by 3 saline injections every 6 hrs over 24 hrs (1 dose), until 1 hr before extubation	800 or 200	あり	プラセボ	48
François (フランス)	2007	混合	761 (36.4)	66	NS	<u>Methylprednisolone</u> : 20 mg IV every 4 hrs (4 doses), initiated 12 hrs before extubation and last injection just before extubation	400	なし	プラセボ	24
Lee (台湾)	2007	内科系	86 (33.8)	72.6	6.8	<u>Dexamethasone</u> : 5 mg IV every 6 hrs (4 doses), initiated 24 hrs before	500	あり	プラセボ	48

						extubation, with the last injection 24 hrs before extubation				
Shih (台湾)	2007	混合	98 (44.9)	NS	11.3	<u>Hydrocortisone</u> : 4 doses every 6 hrs, initiated from 24 hrs before extubation	NS	なし	プラセボ	報告なし
Baloch (パキスタン)	2010	外科系	100 (44.6)	39.6	3.0	<u>Dexamethasone</u> : 5 mg IV every 6 hours (4 doses) over 24 hrs before extubation	500	あり	プラセボ	48
Cheng (台湾)	2011	混合	71 (77.5)	60.5	5.0	<u>Methylprednisolone</u> : 40 mg IV 4 hrs before extubation	200	あり	プラセボ	48
Yu (中国)	2014	混合	162 (58.6)	67.0	7.6	<u>Dexamethasone</u> : 5 mg IV at 24 hrs (1 dose); 5 mg at 24 and 12 hrs (2 doses) before extubation	125 or 250	あり	なし	報告なし
Lin (台湾)	2016	内科系	138 (78.6)	74.1	7.2	<u>Dexamethasone</u> : 5 mg IV every 6 hrs (4 doses); 10 mg IV every 6 hrs (4 doses), with the last injection 24 hrs before extubation	500 or 1000	あり	プラセボ	48

略語：IV, 静脈注射; IM, 筋肉注射.

Darmon 1992 の研究のみ、人工呼吸期間を 36 時間以上人工呼吸されていた患者の人工呼吸期間から計算した。

研究のバイアス

研究のバイアスを表 3 に示す。2 件の研究の著者から研究の方法論に関する情報が得られた。ランダム配列の生成 (Random sequence generation) と割付の隠蔽 (Allocation concealment) がそれぞれ 7 件 (63.6%) と 8 件 (72.7%) の研究で適切に実施された。アウトカム評価者は 5 件 (45.4%) で盲検化された。

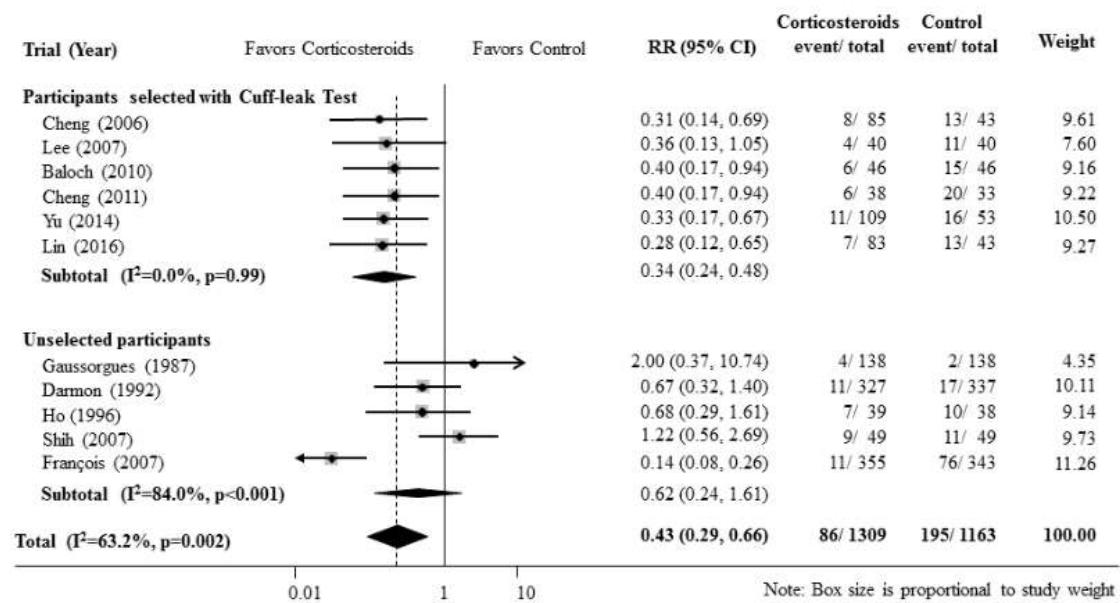
表 3. 包含された研究のバイアスリスク

著者/ 年	ランダム配 列の生成	割付の 隠蔽	参加者と 研究者の 盲検化	アウトカム 評価者の 盲検化	不完全な アウトカム	選択的な 報告	その他の バイアス
Gaussorgues 1987	不明	不明	不明	不明	不明	不明	低い
Darmon 1992	低い	低い	低い	低い	低い	不明	低い
Ho 1996	低い	低い	低い	不明	不明	不明	低い
Cheng 2006	低い	低い	低い	低い	低い	不明	低い
François 2007	低い	低い	低い	低い	低い	低い	低い
Lee 2007	低い	低い	低い	低い	低い	低い	低い
Shih 2007	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
Baloch 2010	不明	低い	不明	不明	低い	不明	低い
Cheng 2011	低い	低い	低い	低い	低い	不明	低い
Yu 2014	低い	不明	不明	不明	低い	不明	低い
Lin 2016	不明	低い	低い	不明	低い	不明	低い

抜管後喉頭浮腫

全ての研究で抜管後喉頭浮腫が報告されていた。カフリーク試験を実施された研究におけるコントロール群と抜管前ステロイドを投与された群の抜管喉頭浮腫の発症割合は、それぞれ 34.1%と 10.5%であった。カフリーク試験を実施されなかった研究におけるコントロール群と抜管前ステロイドを投与された群の抜管喉頭浮腫の発症割合は、それぞれ 12.8%と 4.6%であった。コントロールに比して、抜管前ステロイドの投与は抜管後喉頭浮腫の有意な減少に関連した (RR 0.43 ; 95% CI, 0.29 to 0.66 ; $I^2 = 62\%$) (図 2)。カフリーク試験を実施された (抜管後喉頭浮腫のリスクが高い) サブグループでは、コントロールに比して抜管前ステロイド投与は抜管後喉頭浮腫の有意な減少に関連したが (RR 0.34 ; 95% CI, 0.24 to 0.48 ; $I^2 = 0\%$)、カフリーク試験が実施されなかった (抜管後喉頭浮腫のリスクが様々である) サブグループではこの関連が見られなかった (RR 0.43 ; 95% CI, 0.24 to 0.81 ; $I^2 = 84\%$)。出版バイアスは検出されなかった ($P = 0.08$)。

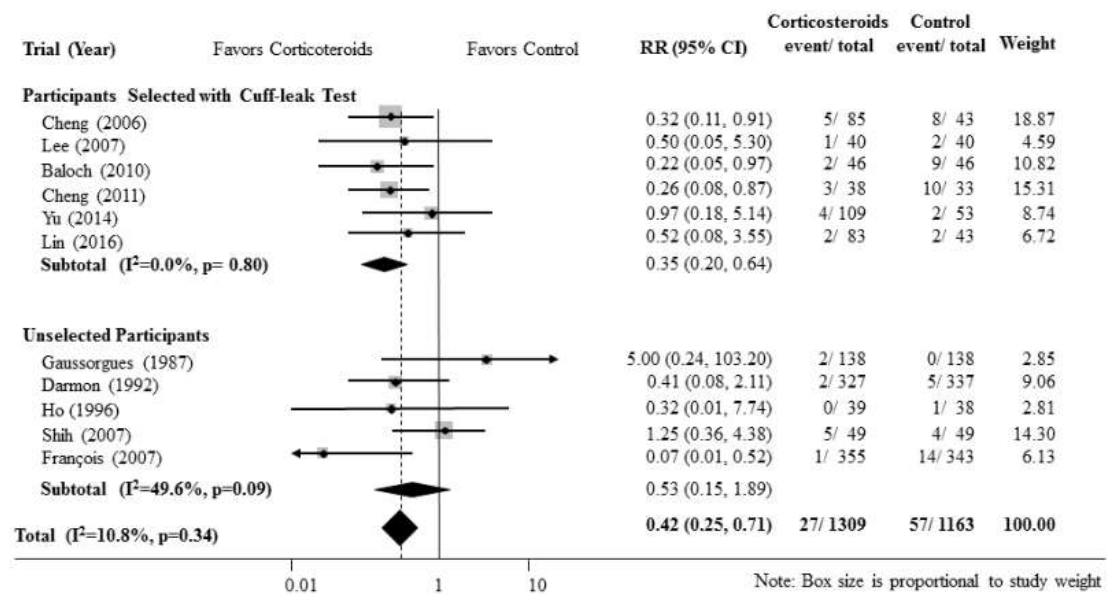
図 2. メタ分析：抜管前ステロイドの抜管後喉頭浮腫に対する予防効果



再挿管

全ての研究で再挿管が報告されていた。カフリーク試験を実施された研究におけるコントロール群と抜管前ステロイドを投与された群の抜管喉頭浮腫の発症割合は、それぞれ 12.8%と 4.2%であった。カフリーク試験を実施されなかった研究におけるコントロール群と抜管前ステロイドを投与された群の抜管喉頭浮腫の発症割合は、それぞれ 2.7%と 1.1%であった。コントロールに比して、抜管前ステロイド投与は抜管後喉頭浮腫の有意な減少に関連した (RR 0.42 ; 95% CI, 0.25 to 0.71 ; $I^2 = 11\%$) (図 3)。カフリーク試験を実施された (抜管後喉頭浮腫のリスクが高い) サブグループでは、コントロールに比して抜管前ステロイド投与は再挿管の有意な減少に関連した (RR 0.35 ; 95% CI, 0.20 to 0.64 ; $I^2 = 0\%$) が、カフリーク試験が実施されなかった (抜管後喉頭浮腫のリスクが様々である) サブグループではこの関連が見られなかった (RR 0.53 ; 95% CI, 0.15 to 1.89 ; $I^2 = 50\%$)。出版バイアスは検出されなかった ($P = 0.63$)。

図3. メタ分析：抜管前ステロイドの再挿管に対する予防効果



有害事象

1,231 名の患者を対象とした 6 件の研究で有害事象に関する報告がなされた。主に報告された有害事象は消化管出血（5 件の研究）、高血糖（4 件の研究）、感染（5 件の研究）であった。消化管出血や高血糖の発症はなかったと報告されていた。メチルプレドニゾロンを投与された 380 名のうち 1 名が感染症（尿路感染症）を発症した。

メタ回帰分析

ステロイド総投与量、ステロイドの投与回数、ステロイド投与開始から抜管での時間は有意な共変量とはいえなかった（表 4）。人工呼吸期間が長くなるほど、抜管後喉頭浮腫と再挿管に対する抜管前ステロイドの効果量が小さくなる傾向があった（表 4）。

表 4. メタ回帰分析の結果

	抜管後喉頭浮腫		再挿管	
	β 係数 (95% CI)	P 値	β 係数 (95% CI)	P 値
ハイドロコルチゾン換算の累積投与量	-0.001 (-0.002 to 0.001)	0.20	0.00 (-0.002 to 0.002)	0.95
投与回数	-0.15 (-0.42 to 0.12)	0.25	-0.003 (-0.42 to 0.12)	0.25
初回投与から抜管までの時間	-0.01 (-0.04 to 0.02)	0.38	0.01 (-0.04 to 0.06)	0.64
人工呼吸期間	0.13 (-0.02 to 0.28)	0.07	0.25 (0.02 to 0.47)	0.04

感度分析

全ての感度分析の結果は、本解析と同様の結果となった（表 5）。

表 5. 感度分析の結果

(1) ランダム配列の生成に関するバイアスリスクが高い・不明である研究を除外した分析

アウトカム	研究数	サンプルサイズ	効果量 (95% CI)	Heterogeneity		
				Q	df	I ² , %
Postextubation Stridor	7	1880	RR 0.36 (0.23 to 0.56)	13.93	6	56.9
Reintubation	7	1880	RR 0.33 (0.18 to 0.59)	4.26	6	0.0

(2) 割付の隠蔽に関するバイアスリスクが高い・不明である研究を除外した分析

アウトカム	研究数	サンプルサイズ	効果量 (95% CI)	Heterogeneity		
				Q	df	I ² , %
Postextubation Stridor	8	1936	RR 0.36 (0.24 to 0.54)	14.28	7	51.0
Reintubation	8	1936	RR 0.28 (0.16 to 0.50)	2.85	7	0.0

(3) アウトカム評価者の盲検化に関するバイアスリスクが高い・不明である研究を除外した分析

アウトカム	研究数	サンプルサイズ	効果量 (95% CI)	Heterogeneity		
				Q	df	I ² , %
Postextubation Stridor	5	1641	RR 0.33 (0.18 to 0.59)	10.95	5	63.5
Reintubation	5	1641	RR 0.28 (0.15 to 0.53)	2.35	5	0.0

【方法（第二研究）】

本研究は市中の第三次救急医療機関 4 施設の ICU において実施した過去起点コホート研究である。参加した全ての ICU は集中治療専門医によって管理されていた。本研究の実施は各参加施設の倫理委員会によって承認された。後方視研究であるため、患者に対する説明同意は省略されたが、オプトアウト (opt out) の権利をウェブサイト上で告知した。

対象患者

2014 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの 5 年間に抜管前ステロイドを投与された全患者を対象とした。全参加施設が同一の抜管前ステロイドのレジメンを用いた。具体的には、2007 年に François らによって提唱されたレジメンで、メチルプレドニゾロン 20 mg を抜管予定時刻の 12 時間前から 4 時間毎（12 時間前、8 時間前、4 時間前）と抜管直前の合計 4 回投与した（メチルプレドニゾロン総投与量 80 mg）⁽²⁴⁾。カフリーク試験の実施や抜管前ステロイドの投与の如何は診療にあたった集中治療専門医の裁量で決定された。François らの適応に基づいて抜管前ステロイド投与の 3 日以内にステロイドを全身投与された患者、抜管後にステロイドを全身投与された患者、同一入院期間に 2 回目の抜管前ステロイドを投与された患者、抜管前ステロイド投与前 3 日以内の血糖値が

計測されていない患者は除外した。

計測された変数

次のデータをカルテから抽出した。具体的には、患者の属性（年齢、性別、身長、体重、body mass index、糖尿病の有無、ICU 入室の適応病態、Acute Physiology and Chronic Health Evaluation [APACHE] II スコア）⁽³¹⁾、ICU 在室中の治療（気管内チューブ径、血糖値、抜管前ステロイド開始前 24 時間以内のインスリンと経口血糖降下薬の有無、挿管期間、カフリーク試験の結果）および患者のアウトカム（抜管後喘鳴、再挿管）を抽出した。

National Glycohemoglobin Standardization Program の基準に基づいて⁽³²⁾入院時 HbA1c が 6.5% 以上の場合、もしくは糖尿病の診断が既になされインスリンを含めた血糖降下薬が投与されていた場合に、糖尿病の罹患と定義した。全参加施設は急性期医療機関であり、ICU 退室直後に患者が他院へ転院することも予想されたため、抜管前ステロイド投与開始前 72 時間以内の最高血糖値、抜管前ステロイド投与開始直前の血糖値、抜管前ステロイド投与開始後 24、または 72 時間以内の最高血糖値に着目した。180 mg/dL 以上の血糖値を高血糖と定義した。インスリンや血糖降下薬の投与は診療にあたった集中治療専門医の裁量で決定された。

アウトカム

主アウトカムは臨床的に有意な血糖増加とし、抜管前ステロイド開始後 24 時間ないし 72 時間以内に確認された 100 mg/dL 以上の血糖増加と定義した。抜管前ステロイド開始後 24 時間ないし 72 時間以内の最高血糖値から抜管前ステロイド投与直前の血糖値を減算して血糖値の変化を求めた。インスリンや経腸栄養の投与に関わらず、全ての血糖値を対象とした。更に、抜管前ステロイド投与開始後 24 ないし 72 時間以内に臨床的に有意な血糖増加を呈した患者に対してのみ、抜管前ステロイドから最大で 7 日間の血糖値を追跡した。そして、同患者において、抜管前ステロイド開始直前の値を最初に下回った時期を記述した。

副次アウトカムとして、抜管前ステロイド投与開始 24 時間以内にインスリンを投与されていなかった患者では抜管前ステロイド投与開始後にインスリン投与を開始された患者の数、抜管前ステロイド投与開始 24 時間以内にインスリンを投与されていた患者では抜管前ステロイド投与開始後のインスリン需要量の変化を記述した。

統計解析

主アウトカムと副次アウトカムを記述した。連続変数は中央値と四分位範囲 (interquartile range: IQR) で表記した。次に、100 mg/dL 以上の血糖増加で定義される臨床的に有意な血糖増加のリスク因子を多変量ロジスティック回帰分析にて求めた。リスク因子はオッズ比 (odds ratio: OR) と 95% CI で表記した。多変量ロジスティック回帰分析に投入した変数は、年齢、糖尿病、抜管前ステロイド投与時の利尿薬 (ループ利尿薬⁽³³⁾、サイアザイド⁽³⁴⁾、グリセロール⁽³⁵⁾) 投与、抜管前ステロイド投与前 3 日以内の血糖最高値とし、強制投入法を採用した。抜管前ステロイド投与前 3 日以内の血糖最高値に対して、180 mg/dL 未満、180–359 mg/dL、360 mg/dL 以上の 3 つのサブグループを設定した。

先述の説明変数は次の仮説に基づいて設定した。第一に、年齢増加はステロイドに起因する高血糖の発症に関連する可能性が示唆されている。60 歳以上の年齢は、短期ステロイド全身投与による糖尿病発症に関連している報告があるため⁽³⁶⁾、本研究では 60 歳を年齢の閾値とした。第二に、糖尿病患者ではステロイド全身投与により耐糖能が悪化すると想定された。第三に、利尿薬投与による耐糖能悪化が想定された⁽³³⁻³⁵⁾。第四に、基礎の糖尿病の有無に関わらず、重症患者ではインスリン抵抗性や併存するインスリン欠乏により血糖値が上昇することがある⁽³⁷⁾。疾患のストレスに伴い血糖値が増加していた患者では、ステ

ロイド全身投与に伴う血糖上昇が想定された。

Stata SE version 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) を用いて統計解析を行った。両側検定で $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

【結果（第二研究）】

患者の属性

271 名の患者に抜管前ステロイドが投与された。抜管前ステロイド投与前 3 日以内にステロイドの全身投与を受けた 16 名、抜管後にステロイドを投与された 2 名、同一入院中に 2 回目の抜管前ステロイドを投与された患者、抜管前ステロイド投与前 3 日以内の血糖値が欠損した 4 名を除外した。最終的に、抜管前ステロイド投与開始後 24 時間ないし 72 時間以内の血糖値が得られた 247 名と 241 名が血糖に関する検討の対象となった（図 4）。年齢の中央値は 69 歳、131 名（52.2%）が男性であった（表 5）。56 名（22.3%）が基礎に糖尿病を有した。APACHE II スコアの中央値は 18 であった。抜管前ステロイド投与時、104 名（41.4%）に利尿薬が投与されていた。抜管前ステロイド投与開始前 24 時間以内に、インスリンと経口血糖降下薬がそれぞれ 54 名（21.5%）と 4 名（1.6%）に投与されていた。カフリーク試験を実査された 110 名のうち、23 名がカフリーク試験を pass していた。

図 4. 対象者選択のフロー図

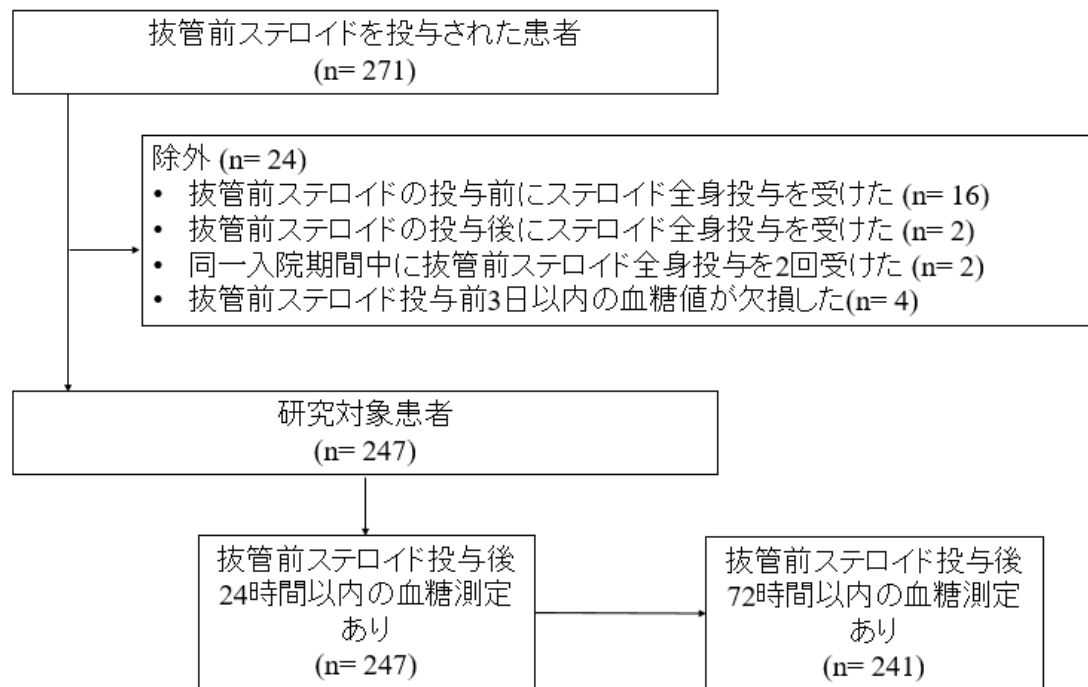


表 5. 研究対象者の属性

変数		
年齢		69 (53, 79)
年齢 ≥60 歳		168 (68.0%)
性別		
	男性	131 (53.0%)
	女性	116 (47.0%)
身長(cm)		158 (150, 168)
体重(kg)		57.0 (49.0, 68.5)
Body mass index (kg/m ²)		
	低体重 (<18.5)	29 (12.2%)
	普通体重 (18.5-25)	135 (56.7%)
	過体重 (>25-30)	49 (20.6%)
	肥満 (>30)	25 (10.5%)
糖尿病		56 (22.3%)
ICU 入室適応		
	内科系	98 (39.7%)
	外科系	121 (49.0%)
	外傷	28 (11.3%)
APACHE II		18 (13, 24)
気管内チューブ径(mm)		
	6	8 (3.2%)
	6.5	8 (3.2%)
	7	78 (31.6%)
	7.5	58 (23.5%)
	8	86 (34.8%)
	8.5	8 (3.2%)
	記録なし	1 (0.5%)
挿管期間 7 日未満		129 (52.2%)
昇圧薬の使用あり		73 (29.6%)
PC 開始時の制酸剤投与あり		151 (61.1%)
PC 開始時の利尿薬投与あり		102 (41.3%)
PC 開始前 72 時間以内の血糖最高値		
	< 180 mg/dL	147 (59.5%)

	180-359 mg/dL	95 (38.5%)
	≥ 360 mg/dL	5 (2.0%)
開始前 24 時間以内の血糖降下薬あり		
インスリン		54 (21.9%)
経口血糖降下薬		4 (1.6%)
	Metformin	1 (0.4%)
	Acarbose	1 (0.4%)
	Repaglinide	2 (0.8%)
	Tofogliflozin	1 (0.4%)
カフリーク試験		
	Pass	23 (9.3%)
	Failure	96 (38.9%)
	実施されず/不明	128 (51.8%)
抜管後喘鳴あり		19 (7.7%)
再挿管		
	喉頭浮腫による再挿管	16 (6.5%)
	喉頭浮腫以外の理由による再挿管	11 (4.5%)

略語：APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; PC, prophylactic corticosteroids.

連続変数は中央値と四分位範囲で表記した。

身長 (n = 8)、体重 (n = 7)、body mass index (n = 9) で欠損が見られた。

主アウトカム

抜管前ステロイド投与開始前3日以内では、血糖値の中央値は167 mg/dL で、247 名中 100 名 (40.5%) が高血糖を呈していた (表 6)。抜管前ステロイド投与開始後 24 時間ないし 72 時間以内の最高血糖値の中央値はそれぞれ 202 mg/dL と 213 mg/dL であった (表 7)。抜管前ステロイド投与開始後 24 時間ないし 72 時間以内に、247 名中 230 名 (93.1%) ないし 241 名中 231 名 (95.9%) に血糖増加がみられた。

抜管前ステロイド投与開始後 24 時間以内の血糖変動

247 名中 57 名 (23.1%) に臨床的に有意な血糖増加を認めた (表 6)。臨床的に有意な血糖増加は基礎疾患の糖尿病に関連したが (OR 2.65 ; 95% CI, 1.28 to 5.49)、年齢や利尿薬の併用との関連は見られなかった (表 8)。抜管前ステロイド投与3日以内の血糖最高値が180-359 mg/dL と 360 mg/dL 以上のサブグループの OR はそれぞれ 1.39(95% CI, 0.70 to 2.77) と 3.32(95% CI, 0.46 to 23.84) となり高かったが、統計学的に有意ではなかった。多変量ロジスティック回帰モデルは適合していた (Hosmer-Lemeshow 検定 $p=0.79$)。

抜管前ステロイド投与開始後 72 時間以内の血糖変動

241 名中 73 名 (30.3%) に臨床的に有意な血糖増加を認めた (表 6)。臨床的に有意な血糖増加は、60 歳以上の年齢 (OR 2.03 ; 95% CI, 1.02 to 4.04) と基礎疾患の糖尿病に関連したが (OR 2.47 ; 95% CI, 1.23 to 4.96)、利尿薬の併用との関連は見られなかった (表 9)。抜管前ステロイド投与 3 日以内の血糖最高値が 180-359 mg/dL と 360 mg/dL 以上のサブグループの OR はそれぞれ 1.53 (95% CI, 0.81 to 2.87) と 6.44 (95% CI, 0.63 to 65.35]) となり高かったが、統計学的に有意ではなかった。多変量ロジスティック回帰モデルは適合していた (Hosmer-Lemeshow 検定 $p=0.63$)。

臨床的に有意な血糖増加を呈した 73 名を 3 日 (IQR, 2 to 4) 追跡した。58 名 (79.5%) の血糖値が 3 日 (IQR, 2 to 6) かけて、抜管前ステロイド投与直前の血糖値まで低下した。

表 6. 抜管前ステロイド開始後の血糖変動

アウトカム	PC 開始後		
	0-24 時間	24-72 時間	0-72 時間
	(n= 247)	(n= 241)	(n= 241)
各期間の開始時と比較した最高血糖値の変動 (mg/dL)	58 (34 to 95) [-121 to 293]	-21 (-60 to 3) [-363 to 164]	69 (41 to 110) [-111 to 293]
中央値（四分位範囲）[範囲]			
各期間の開始時と比べて 100 mg/dL 以上増加した患者	57 (23.1%)	8 (3.3%)	73 (30.3%)
n (%)			
各期間の開始時と比べて最高血糖値が増加した患者数	230 (93.1%)	65 (27.0%)	231 (95.9%)
n (%)			
各期間の開始時と比べて最高血糖値が低下した患者数	16 (6.5%)	168 (69.7%)	9 (3.7%)
n (%)			

略語：PC, 抜管前ステロイド.

表 7. 抜管前ステロイド投与前後の血糖値

アウトカム	PC 開始前 3 日以内 (n= 247)	PC 開始直前 (n= 247)	PC 開始後		
			0-24 時間	24-72 時間	0-72 時間
			(n= 247)	(n= 241)	(n= 241)
各期間における最高血糖値 (mg/dL)	167 (144 to 206)	142 (120 to 168)	202 (168 to 251)	172 (148 to 230)	213 (174 to 265)
中央値 (四分位範囲) [範囲]	[85 to 433]	[79 to 592]	[113 to 885]	[94 to 522]	[113 to 885]
血糖値 180 mg/dL 以上で定義される高血糖	100 (40.5%)	39 (15.8%)	162 (65.6%)	110 (45.6%)	169 (70.1%)
n (%)					

略語：PC, 抜管前ステロイド.

表 8. 抜管前ステロイド投与後 24 時間以内の臨床的に有意な血糖増加のリスク

変数	単変量解析			多変量解析		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
年齢 ≥ 60 歳	2.33	1.13- 4.80	0.022	1.95	0.92- 4.12	0.082
基礎疾患の糖尿病	3.59	1.88- 6.87	<0.001	2.65	1.28- 5.49	0.009
PC 開始前 3 日以内の最高血糖値						
< 180 mg/dL	Reference			Reference		
180-359 mg/dL	2.14	1.16- 3.96	0.015	1.39	0.70- 2.77	0.34
≥ 360 mg/dL	7.32	1.16- 46.10	0.034	3.32	0.46- 23.84	0.23
PC 開始時の利尿薬の併用	1.66	0.91- 3.01	0.096	1.42	0.76- 2.68	0.27

略語：PC、抜管前ステロイド。

表 9. 抜管前ステロイド投与後 72 時間以内の臨床的に有意な血糖増加のリスク

変数	単変量解析			多変量解析		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
年齢 ≥ 60 歳	2.40	1.24- 4.66	0.009	2.03	1.02- 4.04	0.044
基礎疾患の糖尿病	3.44	1.84- 6.42	<0.001	2.47	1.23- 4.96	0.011
PC 開始前 3 日以内の最高血糖値						
< 180 mg/dL	Reference			Reference		
180-359 mg/dL	2.23	1.26- 3.95	0.006	1.53	0.81- 2.87	0.187
≥ 360 mg/dL	13.75	1.48- 127.41	0.021	6.44	0.63- 65.35	0.115
PC 開始時の利尿薬の併用	1.42	0.82- 2.48	0.21	1.23	0.68- 2.23	0.49

略語：PC、抜管前ステロイド。

副次アウトカム

抜管前ステロイドの投与開始 24 時間以内にインスリンを投与されていなかった 26 名（13.9%）が、抜管前ステロイド投与開始後 72 時間以内にインスリンを投与された。1 日あたり 5 単位（IQR, 4 to 10；範囲 2 to 22）を要した。

抜管前ステロイドの投与開始 24 時間以内にインスリンを投与されていた 54 名において、抜管前ステロイド投与開始後 72 時間以内にインスリン投与量の調整が行われた結果、1 日あたり 5 単位（IQR, 0 to 16；範囲 -33 to 42）のインスリンが増量された。

【考察】

第一研究から、抜管前ステロイドは抜管後喉頭浮腫と再挿管を有意に予防することが示唆された。カフリーク試験を実施された（抜管後喉頭浮腫のリスクが高い）患者では、抜管前ステロイド投与が抜管後喉頭浮腫と再挿管を優位に予防することが示唆されたが、カフリーク試験が実施されなかった（抜管後喉頭浮腫のリスクが様々である）患者ではこの関連がみられなかった。感度分析の結果も本解析と同様の結果であり、この所見に頑健性があると考えられた。抜管前ステロイドによる有害事象はほぼないと示唆された。

本研究の所見は抜管前ステロイドに関する過去の系統的レビューと同様の結

果であった⁽¹⁰⁻¹³⁾。そのうち 1 報の系統的レビューが⁽¹¹⁾、カフリーク試験による患者選定の意義を問うていたが、該当する研究は 3 件のみであった。本研究ではカフリーク試験で抜管後喉頭浮腫のリスクが高い患者を選定した研究が 6 件包含され、更にこの患者群では抜管前ステロイドによる抜管後気道狭窄や再挿管が予防されることが示唆された。特に、抜管後喉頭浮腫に対する NNT (number needed to treat) は 12 (95% CI 9 to 21) であることから、抜管前ステロイドの喉頭浮腫の予防効果は大きいと示唆された。待期的抜管を行う全患者にステロイドの全身投与を行うのではなく、カフリーク試験などで抜管後喉頭浮腫のリスクが高いと判断された患者に対してのみ抜管前ステロイドを投与することが望ましい。

カフリーク試験で抜管後喉頭浮腫のリスクが高いと判定された患者を対象にしたいずれの研究でも、ほぼ同様の効果量を認め、統計学的異質性がなかった。一方、カフリーク試験を実施せず、抜管後喉頭浮腫のリスクが様々な患者を対象とした研究では効果量も様々であり、統計学的異質性も高かった。カフリーク試験を実施した 6 件の研究で用いられたカフリーク試験の方法は様々であったが、いずれの方法や閾値でもカフリーク試験は同程度に抜管後喉頭浮腫を推測できる可能性が推察される。

ステロイド総投与量、ステロイドの投与回数、ステロイド投与開始から抜管

までの時間を共変量としたメタ回帰分析では、統計学的に有意な所見は得られなかった。本レビューの対象となった研究で用いられたステロイドのレジメンは様々なものであった。メタ回帰分析の結果も併せて、どのステロイドのレジメンが最も効果的に抜管後喉頭浮腫や再挿管を予防するか同定することはできなかった。

人工呼吸期間を共変量としたメタ回帰分析では、人工呼吸期間が長期化するほど、抜管喉頭浮腫と再挿管に対するステロイドの予防効果が小さくなる傾向があった。この結果は、人工呼吸期間が 10 日を超えた 1 件の研究において、抜管前ステロイドよりコントロールで抜管喉頭浮腫と再挿管が減る傾向にあったことに起因すると考えられる。したがって、人工呼吸期間に基づいて抜管前ステロイドの投与を決定することは推奨できない。

包括的な文献検索を行い、10 件以上の RCT を同定することができたので、メタ回帰分析とサブグループ解析を実施できたことが本研究の強みである。特に、カフリーク試験で抜管後喉頭浮腫の高リスクを選択し、ステロイドを投与する事で抜管後気道狭窄と再挿管を予防できることは臨床的に意義深い所見である。また 2 件の研究の著者から研究の方法論に関する情報が得られ、Risk of bias が多くの研究で低く判定されたことは、本研究の所見を支持するものでもある。

一方、本研究には限界もあった。まず、抜管後喉頭浮腫に関する本解析では高度の統計学的異質性 ($I^2 = 62\%$) が認められた。先述のように、この統計学的異質性は、抜管後喉頭浮腫のリスクによるものと考えられた。次に、研究によってステロイドのレジメンが異なったため、最も効果的なステロイドのレジメンを同定できなかった。しかし、抜管後喉頭浮腫のリスクが高い患者を対象にした研究のレジメンではほぼ同様の予防効果を認めたことから、抜管までの時間を考慮したレジメンの選択が検討できる。最後に、抜管前ステロイドによる有害事象を十分に検討することができなかった可能性がある。1996 年以降に出版された RCT は CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trials statement) に基づいた有害事象の報告が推奨されているが⁽³⁷⁾、この声明が発表されてから出版された 7 報の論文のうち 6 報しか有害事象について言及していなかった。いずれも有害事象がほぼないと報告していた。現時点での入手可能なエビデンスに基づく限り、抜管前のステロイド全身予防投与による有害事象は稀であると示唆された。

第一研究の発表とほぼ時期を同じくして、2017 年に American Thoracic Society と American College of Chest Physicians から抜管 (Liberation From Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults) に関するガイドラインが発刊された⁽³⁸⁾。このガイドラインでは、カフリーク試験を failure した (抜管後喉頭浮

腫が高いと推測された) 患者に対して、抜管後喉頭浮腫を予防すべく抜管前ステロイドを投与することが推奨された。このガイドラインでは、抜管後喉頭浮腫に対する抜管前ステロイドのメリットを重視する一方、有害事象は少ないと見積もられていた。また、第一研究で示唆されたように⁽³⁹⁾、抜管前ステロイドに関する 11 件の RCT のうち 6 件しか副作用に関して言及していなかった。しかし、臨床現場では、抜管前ステロイドを投与した後に顕著な血糖増加を認め、時に血糖降下薬での治療を行う、もしくは強化することがある。したがって、抜管前ステロイドに関する副作用に言及した報告が必要であり、抜管前ステロイドを投与された患者をフォローする観察研究が必要と考えた。そこで、抜管前ステロイド投与と副作用の因果関係を検証できる血糖の変動に着目した第二研究を行った。

第二研究の前提、仮説と意義を述べる。まず、重症患者では病勢が強い場合に高血糖を呈することがある。特に、基礎に糖尿病がない患者が呈する前述の高血糖は、ストレス高血糖 (stress hyperglycemia) と呼ばれるが、糖尿病を基礎に持つ患者でも同様の血糖増加がみられる。疾患やストレスによって一過性のインスリン抵抗性が増加したり、インスリン欠乏が併存したりすることが原因と考えられている^(40, 41)。一方で、抜管を見込める患者は病勢の極期を超え、ストレスが減少してきているため、病勢極期の頃に見られた血糖値から改善し

てきていることが多い。これを前提とした。次に、ステロイドの全身投与に伴う副作用として、耐糖能増悪と血糖増加は知られている。抜管前に改善（低下）してきていた血糖値が、抜管前ステロイドの投与によって増加することを仮説とした。ICUにおける高血糖やストレス高血糖があると長期的に糖尿病発症や死亡率増加に関連すると報告する観察研究がある⁽⁴²⁾。血糖増加そのものはインスリンで治療可能であるが、重症な病態を乗り越えた患者の長期予後を見据えると、ICUにおける不要な高血糖は避けたほうがよいと考えられた。そのため、抜管前ステロイドによる高血糖は避けることが好ましく、報告が少ない抜管前ステロイドによる高血糖の頻度とその甚大さを記述する必要があると考えた。もし抜管前ステロイドによる高血糖の頻度が多く、甚大な高血糖が生ずることが示されれば、抜管前ステロイドを投与する対象患者を厳密に選択し、ステロイドの量が少ないレジメンを選択することを考慮する臨床的意義があると考えられた。

第二研究から、抜管後ステロイド投与後の72時間以内に90%以上の患者に血糖増加がみられた。特に、100 mg/dL以上の血糖増加で定義される臨床的に有意な血糖増加は約30%に見られた。抜管前ステロイドの投与直前にインスリンを投与されていた患者では1日あたり5単位のインスリン増量が行われ、抜管前ステロイドの投与直前にインスリンを投与されていなかった患者の約

14%にインスリンが投与開始された。臨床的に有意な血糖増加を認めた患者の約 80%で血糖値はベースラインまで戻ったが、抜管前ステロイド投与から 3 日 (IQR, 2 to 4) かかった。以上から、抜管前ステロイドの投与後に、治療介入が必要な血糖増加は存在し、遷延することが示唆された。

第二研究で用いた抜管前ステロイドのレジメンを提唱した François らは、その報告の中で「重篤な」副作用のみに注目し、高血糖に関して言及しなかった⁽²⁴⁾。高血糖そのものは一般的に重篤な副作用とみなされないが、第二研究の対象者の約 70%が 180 mg/dL 以上の高血糖を呈し、約 30%が 100 mg/dL 以上の血糖増加を呈した。抜管前ステロイドによる、重篤でなくても治療介入を要する高血糖は少なくないと考えべきである。

ステロイドの全身投与を検討した近年の RCT では、高血糖の明確な定義がなかったり、副作用としての高血糖の報告がなかったりすることがある。また、ベースラインに糖尿病や高血糖を有する患者を研究の対象者として包含することがある。したがって、第二研究では、抜管前ステロイド投与後の血糖値の絶対値を見る意義は小さく、血糖値の変化に着目した。ステロイド全身投与に伴う血糖値の有意な増加はこれまでに定義されていなかったため、100 mg/dL 以上の血糖増加を臨床的に有意な血糖増加と定義した。

基礎疾患の糖尿病、抜管前ステロイド投与前の高血糖、年齢 (60 歳以上) が、

抜管前ステロイド投与による臨床的に有意な血糖増加のリスク因子になる仮説を立てた。抜管前ステロイド投与 24 時間以内、72 時間以内のいずれでも、基礎疾患の糖尿病は有意なリスク因子となった。一方、抜管前ステロイドの血糖が高いほど、統計学的に有意ではないが OR が増加する傾向がみられた。抜管前ステロイド投与 72 時間以内においてのみ、60 歳以上の年齢は臨床的に有意な血糖増加のリスク因子となった。本研究ではサンプルサイズ計算を行わなかったため、サンプルサイズが小さく、抜管前ステロイド投与前の高血糖と年齢が、臨床的に有意な血糖増加のリスク因子にならなかった可能性がある。したがって、臨床家は基礎疾患の糖尿病のみならず、抜管前ステロイド投与前の血糖や年齢もリスクになる可能性を考慮し、血糖をモニターする必要がある。

臨床的に有意な血糖増加をきたした患者の約 80%では、抜管前ステロイド投与前の血糖値まで低下するが、その期間の中央値は 3 日であった。したがって、血糖増加の著しい患者に対して、抜管前ステロイド投与後から少なくとも 3 日は血糖をフォローする必要がある。

American Thoracic Society と American College of Chest Physicians から発刊されたガイドラインでは⁽³⁸⁾、カフリーク試験を failure し抜管後喉頭浮腫のリスクが高い患者に対して、抜管前ステロイドを投与することが推奨された。また、第一研究からも抜管前ステロイドの予防効果は抜管後喉頭浮腫のリスクが高い

患者にのみ見られたことから、この推奨は支持される⁽³⁹⁾。不要に高血糖を誘発しないために、抜管前ステロイドを投与する対象患者を選ぶ目的からも、カフリーク試験の実施は推奨できる。

また、同ガイドラインでは、抜管予定時刻から少なくとも 4 時間前に抜管前ステロイドを投与する推奨をしている⁽³⁸⁾。第二研究で対象にした抜管前ステロイドのレジメンは François が提唱したメチルプレドニゾロン総投与量 80 mg を抜管予定時刻の 12 時間前から投与するものであった⁽²⁴⁾。一方、Cheng らは抜管予定時刻の 4 時間前にメチルプレドニゾロン 40 mg を単回投与するレジメンを提唱した⁽²¹⁾。Cheng らはこのレジメンが抜管後喉頭浮腫と再挿管を予防すると報告した一方、副作用に言及しなかった。ステロイドの総投与量が少ないほど、高血糖の発症も少ないと想定される。したがって、基礎疾患に糖尿病があり、抜管前に高血糖を経験した、60 歳以上の患者では、Cheng らのレジメンを考慮することが望ましい。また、両レジメンの高血糖や副作用を比較する研究は臨床的に意義深く、実施が期待される。

第二研究にはいくつかの限界がある。まず、対象患者の血糖値は連続的に、もしくは特定の時間で計測されていないので、高血糖の頻度や重症度を過小評価している可能性がある。しかし、抜管前ステロイド投与後 24 時間は、対象患者の 90% 以上で 6 時間前に計測されていたので、先述のバイアスを軽減でき

たかもしれない。次に、全患者が HbA1c を計測されていなかったため、基礎疾患の糖尿病の重症度を第二研究では調整できなかった。HbA1c が高い患者ほど、抜管前ステロイド投与後の血糖値が高くなった可能性がある。最後に、第二研究の患者追跡期間は短かった。François らは対象患者を 24 時間追跡したのに対して、第二研究では殆どの対象患者を 72 時間まで追跡した。抜管前ステロイドによって高血糖を生ずる患者は 3 日程度遷延する可能性が示唆された。したがって、抜管前ステロイドによる長期的な副作用に言及できなかった。しかし、第二研究は臨床現場における抜管前ステロイドによる高血糖が多いことを述べた最初の研究であることは強みである。

【おわりに】

抜管前ステロイドは抜管後喉頭浮腫と再挿管を予防することが示唆された。抜管後喉頭浮腫のリスクが高い患者にのみその予防効果が見られたことから、待期的に抜管する患者の喉頭浮腫のリスクをカフリーク試験で検査する必要がある。抜管前ステロイドによる臨床的に有意な血糖増加が約 30% の患者に見られ、3 日遷延した。抜管前ステロイドを投与した患者では血糖値をフォローする必要がある。

【参考文献】

1. Epstein SK. Decision to extubate. *Intensive Care Med.* 2002;28(5):535-546.
2. Pluijms WA, van Mook WN, Wittekamp BH, Bergmans DC. Postextubation laryngeal edema and stridor resulting in respiratory failure in critically ill adult patients: updated review. *Crit Care.* 2015;19:295.
3. 1. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158 (2):489-493.
4. Epstein SK, Ciubotaru RL, Wong JB. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest.* 1997;112(1):186-192
5. Frutos-Vivar F, Esteban A, Apezteguia C, Gonzalez M, Arabi Y, Restrepo MI, Gordo F, Santos C, Alhashemi JA, Perez F, Penuelas O, Anzueto A. Outcome of reintubated patients after scheduled extubation. *J Crit Care.* 2011;26(5):502-509.
6. Gowardman JR, Huntington D, Whiting J. The effect of extubation failure on outcome in a multidisciplinary Australian intensive care unit. *Crit Care Resusc.* 2006;8 (4):328-333
7. Thille AW, Harrois A, Schortgen F, Brun-Buisson C, Brochard L. Outcomes

of extubation failure in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011;39 (12):2612-2618.

8. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, Ferrer M, Rodriguez-Roisin R. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):137-141.

9. Difficult Airway Society Extubation Guidelines Group, Popat M, Mitchell V, Dravid R, Patel A, Swampillai C, Higgs A. Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. 2012;67(3):318-340.

10. Fan T, Wang G, Mao B, Xiong Z, Zhang Y, Liu X, Wang L, Yang S. Prophylactic administration of parenteral steroids for preventing airway complications after extubation in adults: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2008;337:a1841.

11. Jaber S, Jung B, Chanques G, Bonnet F, Marret E. Effects of steroids on reintubation and post-extubation stridor in adults: meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care*. 2009;13(2):R49.

12. Khemani RG, Randolph A, Markovitz B. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children and adults.

Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD001000.

13. McCaffrey J, Farrell C, Whiting P, Dan A, Bagshaw SM, Delaney AP. Corticosteroids to prevent extubation failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2009;35(6):977-986.

14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):W65-94.

15. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wiley Cochrane Series, 1 edn. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, England. 2008.

16. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med.* 2004;23 (9):1351-1375.

17. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-188.

18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency

in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-560.

19. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634.

20. Baloch R, Kh JN, Ashok L, Mehmood N. Role of dexamethasone for prevention of post-extubation airway obstruction in critically ill adult patients. *J Surg Pak*. 2010; 15:3-8

21. Cheng KC, Chen CM, Tan CK, Chen HM, Lu CL, Zhang H. Methylprednisolone reduces the rates of postextubation stridor and reintubation associated with attenuated cytokine responses in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2011;77(5):503-509

22. Cheng KC, Hou CC, Huang HC, Lin SC, Zhang H. Intravenous injection of methylprednisolone reduces the incidence of postextubation stridor in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1345-1350.

23. Darmon JY, Rauss A, Dreyfuss D, Bleichner G, Elkharrat D, Schlemmer B, Tenaillon A, Brun-Buisson C, Huet Y. Evaluation of risk factors for laryngeal edema after tracheal extubation in adults and its prevention by dexamethasone. A placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *Anesthesiology*. 1992;77(2):245-251.

24. Francois B, Bellissant E, Gissot V, Desachy A, Normand S, Boulain T, Brenet O, Preux PM, Vignon P, Association des Réanimateurs du Centre-Ouest (ARCO). 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369(9567):1083-1089.
25. Gaussorgues P, Boyer F, Piperno D, Gerard M, Leger P, Robert D. [Laryngeal edema after extubation. Do corticosteroids play a role in its prevention?]. *Presse Med*. 1987;16(31):1531-1532
26. Ho LI, Harn HJ, Lien TC, Hu PY, Wang JH. Postextubation laryngeal edema in adults. Risk factor evaluation and prevention by hydrocortisone. *Intensive Care Med*. 1996;22(9):933-936.
27. Lee CH, Peng MJ, Wu CL. Dexamethasone to prevent postextubation airway obstruction in adults: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Crit Care*. 2007;11(4):R72.
28. Lin CY, Cheng KH, Kou LK, Lee CH. Comparison of High- and Low-dose Dexamethasone for Preventing Postextubation Airway Obstruction in Adults: A Prospective, Randomized, Double blind, Placebo-controlled Study. *Int J Gerontol*. 2016;10 (1):11-16.

29. Shih C, Chen W, Tu C, Chen H, Lee J, Tsai W, Hsu W. Multiple injections of hydrocortisone for the prevention of post-extubation stridor in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; A 593
30. Yu Y, Zhu C, Mao E, Yin R, Li Y, Hang Y, Gao Y, Cao J. Use of dexamethasone for preventing post-extubation airway obstruction in adults: a prospective randomized study. *J Intern Med Concepts Pract*. 2014;9(2):134-137.
31. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829
32. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-69.
33. Cooperman LB, Rubin IL. Toxicity of ethacrynic acid and furosemide. *Am Heart J*. 1973;85 (6):831-834.
34. Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol*. 2011;31 (6):542-552.
35. Frank MS, Nahata MC, Hilty MD. Glycerol: a review of its pharmacology, pharmacokinetics, adverse reactions, and clinical use. *Pharmacotherapy*. 1981;1(2):147-160.

36. Lee SY, Kurita N, Yokoyama Y, Seki M, Hasegawa Y, Okoshi Y, Chiba S. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with lymphoma treated with CHOP chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017;22(5):1385-1390.
37. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305.
38. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP, Ouellette DR, Schmidt GA, Truwit JD, Burns SM, Epstein SK, Esteban A, Fan E, Ferrer M, Fraser GL, Gong MN, Hough CL, Mehta S, Nanchal R, Patel S, Pawlik AJ, Schweickert WD, Sessler CN, Strom T, Wilson KC, Morris PE, ATS/CHEST Ad Hoc Committee on Liberation from Mechanical Ventilation in Adults. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. *Am J Resp Crit Care Med*. 2017;195(1):120-133.
39. Kuriyama A, Umakoshi N, Sun R. Prophylactic Corticosteroids for Prevention of Postextubation Stridor and Reintubation in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017;151(5):1002-1010.
40. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit*

Care Clin. 2001;17(1):107-124.

41. Mifsud S, Schembri EL, Gruppetta M. Stress-induced hyperglycaemia. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2018;79(11):634-639.

42. Ali Abdelhamid Y, Kar P, Finnis ME, Phillips LK, Plummer MP, Shaw JE, Horowitz M, Deane AM. Stress hyperglycaemia in critically ill patients and the subsequent risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;20(1):301.