

Journal Club

デクスメデトミジンは 活発型譫妄患者の 呼吸器離脱を早めるか？

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
PGY4 福田 俊輔

2016/05/10

本日の論文

Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium A Randomized Clinical Trial

DahLIA Investigators and the ANZICS Clinical Trials
Group

JAMA. 2016;315(14):1460–1468.

デクスメトミジン

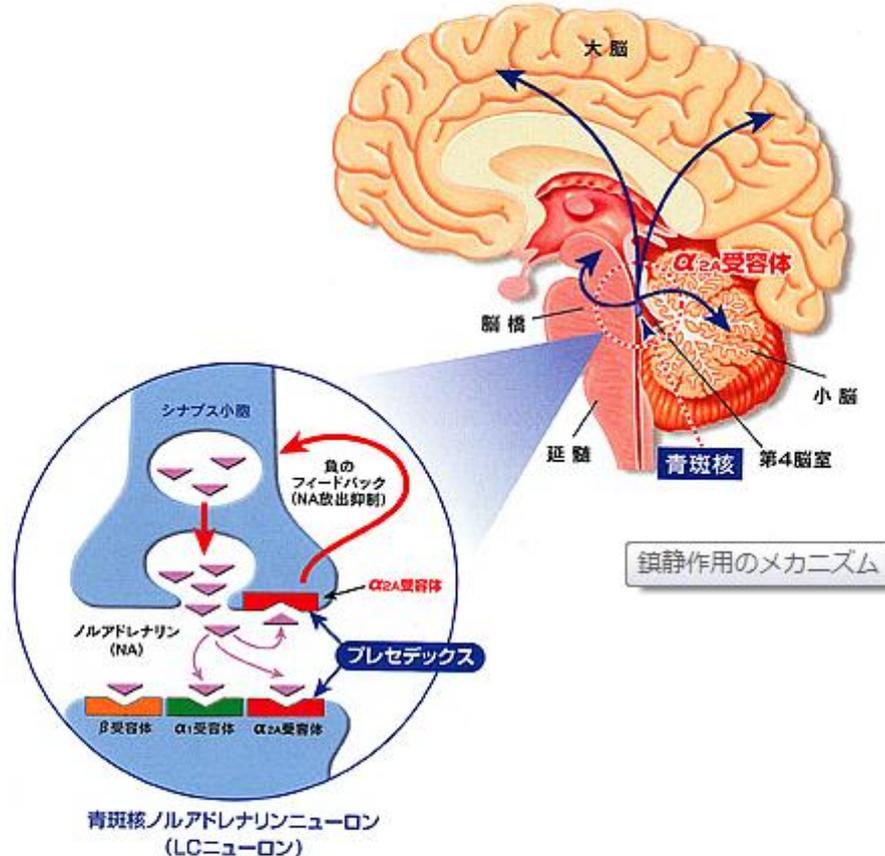
- 中枢性の $\alpha 2$ アゴニストであり、ベンゾジアゼピン・プロポフォールとは全く異なる鎮静作用を持つ
- 鎮静、抗不安作用、鎮痛作用
- 呼吸抑制がない、抜管後も投与可能
- 徐脈、血圧低下をきたすことがある

- 先行研究では、ロラゼパムと比較してせん妄・昏睡が少ない

デクスメデトミジンの鎮静作用のメカニズム

α_2 受容体は末梢のみならず、中枢神経系のシナプス前、シナプス後に広く分布し、睡眠・覚醒、循環、ホルモン分泌、種々のストレス応答、痛覚などの多様な生理機能の調節に関わっています。

このうち青斑核に高密度に存在するノルアドレナリンニューロンの α_{2A} 受容体は、睡眠・覚醒の機能調節に大きく関与していることが明らかになっています。



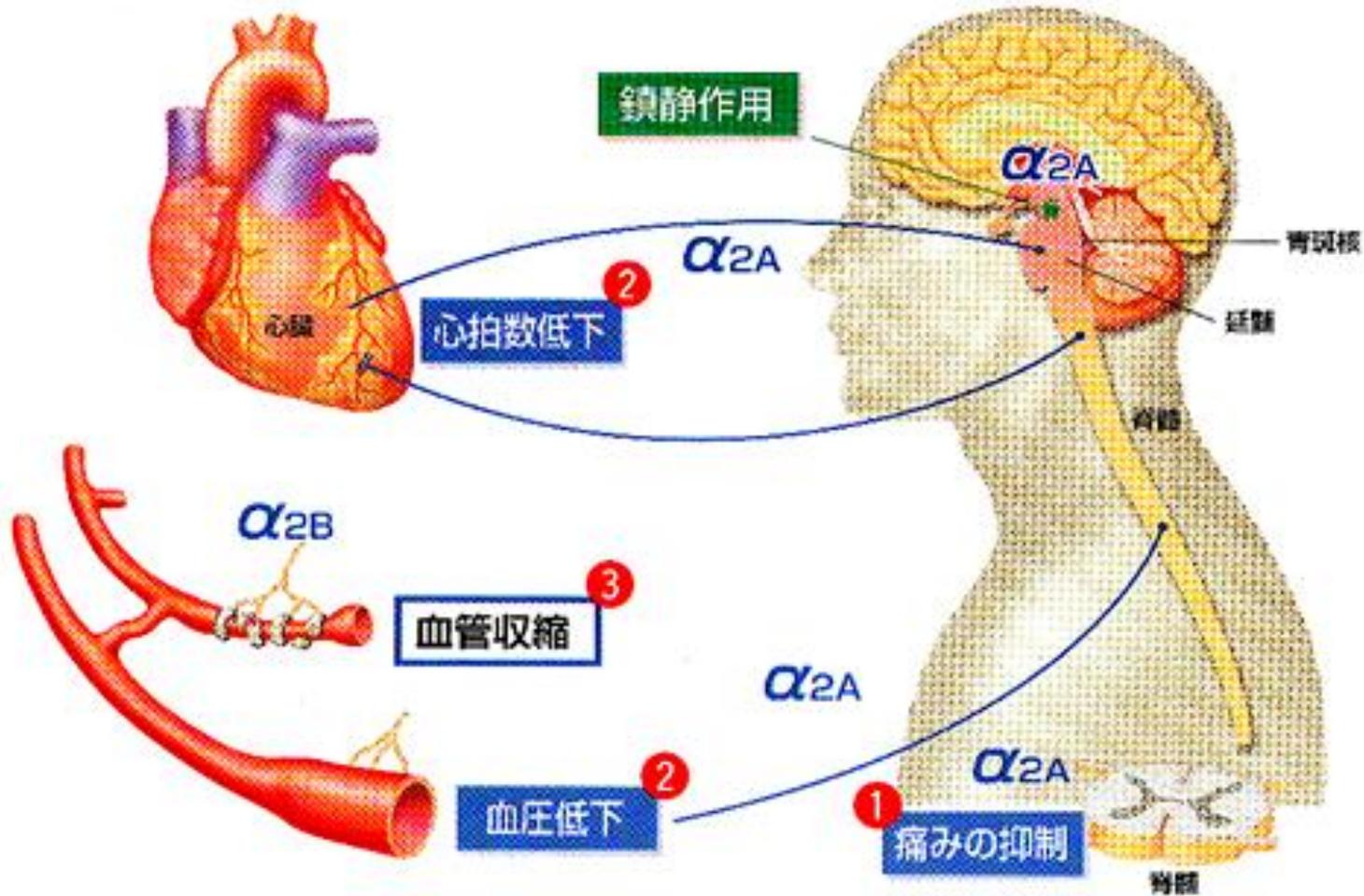
高い α_{2A} -アドレナリン受容体親和性と青斑核への作用

⇒鎮静状態を発現する

- 通常、青斑核ノルアドレナリンニューロン(LCニューロン)は大脳皮質などの上位中枢の興奮・覚醒レベルを上げる方向に機能していますが、 α_{2A} 受容体が賦活化されると、負のフィードバック機構により神経末端からのノルアドレナリンの遊離が抑制され、またLCニューロンの活動が抑制されて、鎮静状態が発現します。
- プレセデックスは、この青斑核の α_{2A} 受容体を刺激することにより、鎮静作用をもたらします。

http://www.maruishi-pharm.co.jp/med/main_product/dex/effect.html

α_2 受容体を介したデクスメトミジンの生体への影響



藥理作用

- Rapid redistribution: 6 min
- Elimination half-life: 2 h
- Protein binding: 94%
- Metabolism: biotransformation in liver to inactive metabolites + excreted in urine
- No accumulation after infusions 12–24 h
- Pharmacokinetics similar in young adults + elderly

α_2 アゴニスト

Clonidine

- Selectivity: $\alpha_2:\alpha_1$ 200:1
- $t_{1/2}$ β 8 hrs¹
- PO, patch, epidural
- Antihypertensive
- Analgesic adjunct
- IV formulation not available in US

Dexmedetomidine

- Selectivity: $\alpha_2:\alpha_1$ 1620:1
- $t_{1/2}$ β 2 hrs
- Intravenous
- Sedative–analgesic
- Primary sedative
- Only IV α_2 available for use in the US

●警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意下さい。

プレセデックスの用法・用量

プレセデックスの用法・用量は、「通常、成人には、デクスメトミジンを $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の投与速度で10分間静脈内へ持続注入し(初期負荷投与)、続いて患者の状態に合わせて、至適鎮静レベルが得られるよう、維持量として $0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ の範囲で持続注入する(維持投与)。なお、本剤の投与は24時間を超えないこと。」

- 持続注入液としてデクスメトミジンを生理食塩液で最終濃度 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈調製した場合の維持投与速度を患者の体重別注入用量($\text{mL}/\text{時}$)として下に示した。

参考：患者体重別の時間当たりの注入用量(維持投与)

小児*	患者の体重 (3～11kg)								
	3	4	5	6	7	8	9	10	11
維持投与速度									
$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6
$0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.2	0.3	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.8	0.8
$0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1
$0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.4	0.5	0.6	0.8	0.9	1.0	1.1	1.3	1.4
$0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.5	0.6	0.8	0.9	1.1	1.2	1.4	1.5	1.7
$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.5	0.7	0.9	1.1	1.2	1.4	1.6	1.8	1.9

($\text{mL}/\text{時}$)

	患者の体重 (12～20kg)								
	12	13	14	15	16	17	18	19	20
維持投与速度									
$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0	1.0
$0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	0.9	1.0	1.1	1.1	1.2	1.3	1.4	1.4	1.5
$0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0
$0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	1.5	1.6	1.8	1.9	2.0	2.1	2.3	2.4	2.5
$0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	1.8	2.0	2.1	2.3	2.4	2.6	2.7	2.9	3.0
$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	2.1	2.3	2.5	2.6	2.8	3.0	3.2	3.3	3.5

注：生理食塩液で最終濃度 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した場合の投与速度($\text{mL}/\text{時}$)を示した。
*：18歳未満の患者に対する安全性および有効性は確立していない(使用経験がない)。

注意：●本剤の投与は24時間を超えないで下さい。
●ご使用の際は製品添付文書をご参照下さい。

デクスメトミジン持続投与速度

	初期負荷量 ($1\mu\text{g}/\text{kg}$)	維持量
時間	10分	10分～
投与速度	$6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	$0.2\sim 0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ (全身状態を観察しながら適宜増減)

- ※1 プレセデックスは、手術室あるいは手術室からICUやCCUへの移送時には投与開始しないで下さい。
- ※2 プレセデックスの投与を開始する前に、必ず患者さんの循環血液量・出血の程度に問題がないか確認して下さい。循環血液量が低下している状態で、本剤の投与を開始すると、血圧低下をきたすことがあります。
- ※3 プレセデックスの単回急速投与、急速な静脈内投与は避けて下さい。

成人	患者の体重 (30～60kg)			
	30	40	50	60
維持投与速度				
$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	1.5	2.0	2.5	3.0
$0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	2.3	3.0	3.8	4.5
$0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	3.0	4.0	5.0	6.0
$0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	3.8	5.0	6.3	7.5
$0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	4.5	6.0	7.5	9.0
$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	5.3	7.0	8.8	10.5

($\text{mL}/\text{時}$)

	患者の体重 (70～100kg)			
	70	80	90	100
維持投与速度				
$0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	3.5	4.0	4.5	5.0
$0.3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	5.3	6.0	6.8	7.5
$0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	7.0	8.0	9.0	10.0
$0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	8.8	10.0	11.3	12.5
$0.6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	10.5	12.0	13.5	15.0
$0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$	12.3	14.0	15.8	17.5

注：生理食塩液で最終濃度 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ に希釈した場合の投与速度($\text{mL}/\text{時}$)を示した。

デクスメデトミジン vs ミダゾラム or プロポフォル ル

 CARING FOR THE
CRITICALLY ILL PATIENT

Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation

Two Randomized Controlled Trials

JAMA 2012;307:1151-60.

結果のまとめ

DEX:249例 vs ミダゾラム:252例のRCT

- 平均人工呼吸器使用期間: **D 123h** vs M164h (P=0.03)
- 抜管までの平均時間: **D 101h** vs M 147h (P=0.01)
- 低血圧: **D 20.6%** vs M 11.6% (p<0.001)
- 徐脈: **D 14.2%** vs M 5.2% (P<0.001)
- ICU滞在期間は有意差なし
- 疼痛の訴えが可能 **D 46.3%** vs M 24.2% (P<0.001)

DEX:251例 vs プロポ:247例のRCT

- 平均人工呼吸器使用期間: D 97h vs P 118h (P=.24)
- 抜管までの平均時間: **D 69h** vs P 93h (P=0.04)
- 低血圧、徐脈では有意差なし
- ICU滞在期間有意差なし
- 疼痛の訴えが可能: **D 49.3%** vs P 35.4% (P<0.001)

J-PADのデクスメデトミジンに関するスタンス

- わが国で承認された投与量でデクスメデトミジンをICU患者のせん妄予防目的に使用すべきかについては不明である (0, C)

ミダゾラムとの比較で発症率を有意に下げたが、デクスメデトミジンの投与量が $1.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ と日本未承認の量まで使用しており、承認範囲内 ($0.2 \sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) での効果は不明

- 人工呼吸管理中の成人ICU患者で、せん妄に対して鎮静薬が必要である場合、せん妄の期間を短縮させるためにわが国で承認された投与量でのデクスメデトミジンが、ベンゾジアゼピン系鎮静薬より望ましいかは不明である (0, C)

薬価の表

- Dex: 1V=5077円 (25.3円/ μ g)
0.5 μ g/kg/hr \rightarrow 600 μ g/day \rightarrow 15,180円/day
- Mid: 1A=81円 (8.1円/mg)
4mg/hr \rightarrow 96mg/day \rightarrow 777.6円/day
- Prop: 1000mg=1961円 (1.961円/mg)
20 μ g/kg/min \rightarrow 1440mg/day \rightarrow 2,823円/day
- Fen: 1A(100 μ g)=228円 (2.28円/ μ g)
50 μ g/hr \rightarrow 1200 μ g/day \rightarrow 2,736円/day

背景

- 重症患者は高率に譫妄を発症し、譫妄は死亡率上昇と長期の認知機能低下と関連している

Intensive Care Med. 2001;27(5):859-864.

Crit Care Med. 2007;35(1):112-117.

- 活発型譫妄は、自己抜管や重要な医療機器抜去を引き起こすため、人工呼吸器患者で特に問題となる

Intensive Care Med. 2001;27(8):1297-1304.

活発型譫妄が原因で抜管できないとき、
どうすればよいか？

背景

- デクスメデトミジン($\alpha 2$ -アゴニスト)は他の鎮静薬と異なり、呼吸ドライブを温存しながら覚醒可能な鎮静を行い、抜管後も継続可能
⇒ ICU患者の活発型譫妄の魅力的な治療法

Drugs. 2011;71(11):1481-1501.

- 呼吸・循環・代謝の観点からは抜管可能であるが、重度の活発型譫妄のために挿管が継続されている症例に対するデクスメデトミジンとプラセボを比較した研究はない
- **標準治療にデクスメデトミジンを追加した場合、上記患者群で譫妄期間を短くし、抜管を早められるという仮説を検証した**

PICO

Patient	ICU入室中の活発型譫妄のみが原因で人工呼吸管理継続が必要な成人患者
Intervention	デクスメデトミジンの使用
Comparison	プラセボ(生食)の使用
Outcome	Ventilation-free hours (生存かつランダム化後 7日目までの 侵襲的人工呼吸器非装着時間)

方法

研究デザイン

- 2重盲検多施設RCT
- ランダムにデクスメデトミジン群と生食群に1:1に割付
- 期間：2011年5月9日～2013年12月23日
- 施設：オーストラリアとニュージーランドの
15病院のICU
14病院：Medical-surgicalの合同ICU
1病院：主に心臓血管外科術後ICU
- 場所と年齢 (<55ysと \geq 55ys) で層別化および置換ブロック法で対応

Patientの詳細

<Inclusion criteria>

18歳以上、臨床医の判断で「興奮のために」人工呼吸器管理が必要
+ランダム化4時間前に以下3つの項目を満たす

1. 機械的身体抑制、抗精神病薬または鎮静薬が必要
2. CAM-ICUで譫妄と診断
3. MAAS scoreが5点以上

<Exclusion criteria>

1. 妊娠中または授乳中
2. 専門的な看護が必要な認知症がある
3. 意識障害の原因として頭部外傷がある
4. 既に鎮静目的にdexmedetomidineまたはclonidineの投与あり
5. 以前に本研究に登録されていた
6. Haloperidolか $\alpha 2$ アゴニストに禁忌がある

Motor Activity Assessment Scale (MAAS)

Table 3 Motor Activity Assessment Scale (MAAS)

Score	Term	Description
6	危険な不穏/非協力的	外的刺激を必要とせずに動きが見られ、かつ、患者はチューブやカテーテルを引っ張る、またはベッドの上を転げまわる、スタッフを叩く、ベッドから降りようとする、かつ、言葉による静止に従わない。
5	不穏	外的刺激を必要とせずに動きが見られ、かつ、患者はベッド上で立とうとする、腕をベッドから外に出そうとする、かつ、持続的に言葉による静止に従うことができない(静止に一時的に従うが、すぐに再度ベッド上で立とうとしたり腕を外に出そうとする)。
4	落ち着きがない/協力的	外的刺激を必要とせずに動きが見られ、かつ、患者はシーツやチューブをつかもうとする、あるいは毛布などを自分で剥ぐが、指示に従う。
3	穏やか/協力的	外的刺激を必要とせずに動きが見られ、かつ、患者はシーツ類や服を合目的的に整え、そして指示に従う。
2	軽い刺激に反応	触ったり、大きな声で名前を呼ぶと、開眼、または眉を動かす、あるいは刺激のある方に顔を向ける、または腕を動かす。
1	痛み刺激に反応	痛み刺激に対し、開眼、または眉を動かす、あるいは刺激のある方に顔を向ける、または腕を動かす。
0	反応なし	痛み刺激に対し反応がない。

痛み刺激：気管吸引、あるいは5秒間の眼窩、胸骨、爪床への圧迫

Interventionの詳細(試験薬投与について)

- 試験薬(デクスメデトミジンと生食)
0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ で開始。
臨床医判断で1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を20分でボーラス可能

RASSを0か臨床医の定めた基準に達するように
看護師が0~1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の範囲で調整

試験薬開始48時間後、臨床医は非盲検のデクスメデトミジンを処方し、試験薬を中止できる

7日間以上の投与は治療失敗と判断され、試験薬は中止され非盲検のデクスメデトミジンが開始される

Interventionの詳細(その他)

- 抜管のタイミング(または気管切開)は看護師の評価を考慮し、ICU上級医が決定する
- 試験薬以外の治療に制限はなし
ただし、clonidineは禁止

Outcomeの詳細

<Primary outcome>

- Ventilation-free hours
(生存かつランダム化後7日目までの
吸器非装着時間)

侵襲的人工呼

<Secondary outcome>

- 次ページ参照

Secondary outcome

- 抜管までの時間
- RASS -2~1達するまでの時間
- MAAS 2~4に達するまでの時間
- MAAS 2~4である時間の割合
- 看護師が抜管時期と考えるまでの期間
- CAM-ICUが最初に譫妄なしとなるまでの時間
- CAM-ICUが譫妄ありである期間
- 鎮静薬と抗精神病薬が必要
- 気管切開の割合
- 再挿管が必要となる割合
- Daily Sepsis-related Organ Failure Assessment score
- ICUと病院への滞在期間

統計分析

- 対照群における平均推定時間が108 ventilation-free hoursであったpilot studyを参考
Crit Care. 2009;13(3): R75.
- α エラー5%、power 80%とし、**20時間の差**を検出できるサンプルサイズとして計96症例が必要と算出
- 上記計算は15%のインフレ率を含む
- 分析：modified ITT解析
- スポンサーである薬剤会社があらかじめ設定した期日を超えて資金援助と薬剤供給を行うことに反対したため、74症例で終了
- 想定したサンプル数で施行された場合の事後解析を行った

結果

Approximately 21 500 admissions of intubated patients at 15 intensive care units in 2 countries^a

74 Patients randomized

41 Randomized to receive dexmedetomidine

40 Received dexmedetomidine as randomized

1 Study treatment discontinued (met an exclusion criterion and inappropriately randomized)

1 Withdrew consent to use data

39 Included in primary intent-to-treat analysis

33 Randomized to receive placebo

33 Received placebo as randomized

1 Withdrew consent to use data

32 Included in primary intent-to-treat analysis

21500のうち
74人がランダム化
Dexmedetomidine群 41人
Placebo群 33人

目標は、96名だった

Table 1. Baseline Patient Characteristics^a

	Dexmedetomidine (n = 39)	Placebo (n = 32)
Tertiary ICU with >18 beds	17 (43.6)	15 (46.9)
Age, median (IQR), y	58 (47-65)	56.5 (46-69.5)
Male sex	28 (71.8)	25 (78.1)
Weight, median (IQR), kg	83 (72-100)	85 (78-105)
Living at home	39 (100)	31 (96.9)
APACHE II score immediately prior to randomization, median (IQR)		
Acute physiology	11 (8-16)	11.5 (8.5-16.5)
Total	14 (10-22)	14 (11-20)
APACHE II comorbidity score ≥ 2	10 (25.6)	6 (18.8)
APACHE II diagnostic category		
Nonoperative	17 (43.6)	12 (37.5)
Respiratory	5 (29.4)	5 (41.7)
Cardiovascular	4 (23.5)	0
Neurological	4 (23.5)	2 (16.7)
Other	4 (23.5)	5 (41.7)
Operative	22 (56.4)	20 (62.5)
Multiple trauma	4 (18.2)	2 (10.0)
Cardiovascular	10 (45.5)	15 (75.0)
Respiratory	1 (4.5)	0
Neurosurgery including neurotrauma	0	1 (5.0)
Gastrointestinal	5 (22.7)	1 (5.0)
Other	2 (9.1)	1 (5.0)
Emergency ICU admission	29 (74.4)	18 (56.3)
During the 24 h prior to randomization		
Mechanical restraint	13 (33.3)	11 (34.4)
Use of pharmacotherapy	(n = 38)	(n = 32)
Midazolam	4 (10.5)	5 (15.6)
Propofol	38 (100.0)	29 (90.6)
Morphine	9 (23.7)	9 (28.1)
Fentanyl	14 (36.8)	11 (34.4)
Antipsychotic (haloperidol, olanzapine, risperidone, or quetiapine)	9 (23.7)	6 (18.8)
Duration of intubation prior to enrollment, median (IQR), h	63 (26-96)	43.5 (23-72)

ほぼ全例がプロポフォールで鎮静されている

APACHE II は両群で低値 (14 vs 14)

半数強が術後患者
心臓血管外科術後が多い

Emergency ICU 入院は
デクスメトミジン群が多い
(74.4% vs 56.3%)

ランダム化前の挿管期間は
デクスメトミジンで長い傾向
(63h vs 43.5h)

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range.

^a Data are expressed as No. (%) unless otherwise indicated.

Table 2. Quantification of Study Drug Use and Administration of Intercurrent and Subsequent Medications

	Dexmedetomidine (n = 39)	Placebo (n = 32)	Difference Between Groups (95% CI)	P Value
Bolus at start of study drug infusion, No./total No. of observations (%)	2/37 (5.4)	2/32 (6.3)	-0.8 (-12.0 to 10.3)	>.99
Time until peak infusion rate of study drug reached, median (IQR), h	8.3 (5.0 to 17.0)	8.3 (4.0 to 15.3)	0 (-3.0 to 2.0)	.68
Total duration of study drug infusion, median (IQR), h	23.5 (19.5 to 35.0)	35.0 (24.8 to 71.5)	-10.0 (-262.8 to -2.8)	.004
Study drug continued after extubation, No. (%)	4 (10.3)	4 (12.5)	-2.2 (-17.1 to 12.7)	>.99
Day 1				
Study drug rate, median (IQR), mL/h ^a	12.8 (8.3 to 22.2)	25.4 (21.3 to 30.4)	-12.2 (-16.2 to -7.7)	<.001
Total volume of study drug administered, median (IQR), mL/h ^b	9.8 (5.5 to 18.4)	25.2 (20.5 to 29.5)	-13.7 (-17.6 to -8.7)	<.001
Day 2				
Study drug rate, median (IQR), mL/h ^a	11.0 (4.6 to 20.3)	25.9 (20.4 to 32.0)	-14.1 (-22.1 to -5.1)	.004
Total volume of study drug administered, median (IQR), mL/h ^b	13 (5.7 to 21.6)	25.9 (19.4 to 32.8)	-12.0 (-21.2 to -2.9)	.01
Day 3				
Study drug rate, median (IQR), mL/h ^a	17.9 (7.0 to 27.2)	26.0 (20.0 to 30.2)	-7.6 (-19.8 to 6.2)	.26
Total volume of study drug administered, median (IQR), mL/h ^b	17.9 (6.9 to 27.3)	27.4 (18.7 to 30.6)	-8.6 (-19.6 to 5.2)	.19
Day 4				
Study drug rate, median (IQR), mL/h ^a	22.2 (18.7 to 32.3)	21.9 (9.6 to 35.6)	3.6 (-22.5 to 23.3)	.90
Total volume of study drug administered, median (IQR), mL/h ^b	22.2 (17.5 to 32.3)	20.3 (9.0 to 35.6)	4.6 (-23.7 to 31.5)	.90
Day 5				
Study drug rate, median (IQR), mL/h ^a	17.8 (14.4 to 19.2)	30.2 (15.1 to 38.4)	-13.4 (-26.8 to 13.7)	.38
Total volume of study drug administered, median (IQR), mL/h ^b	17.8 (14.4 to 19.2)	30.2 (15.1 to 38.4)	-13.3 (-26.8 to 13.7)	.38
Day 6				
Study drug rate, median (IQR), mL/h ^a	18.4 (13.6 to 23.3)	38.4 (35.6 to 41.2)	-20.0 (-27.6 to 12.4)	.25
Total volume of study drug administered, median (IQR), mL/h ^b	18.4 (13.6 to 23.3)	22.6 (4.0 to 41.2)	-4.2 (-27.6 to 19.3)	>.99
Day 7				
Study drug rate, median (IQR), mL/h ^a	9.8 (9.8 to 9.8)	38.4 (35.6 to 41.2)	-28.6 (-31.4 to 25.8)	.54
Total volume of study drug administered, median (IQR), mL/h ^b	9.8 (9.8 to 9.8)	38.4 (35.6 to 41.2)	-28.6 (-31.4 to 25.8)	.54
Received open-label dexmedetomidine, No./total No. of observations (%)				
Between 48 h and 7 d of receiving the study drug	0/39	1/32 (3.1)	-3.1 (-9.2 to 2.9) ^c	.45
After 7 d of receiving the study drug	2/39 (5.1)	3/32 (9.4)	-4.2 (-16.5 to 8.0) ^c	.65
Received any antipsychotic on any day, No./total No. of observations (%)				
	14/38 (36.8)	21/32 (65.6)	-28.8 (-51.3 to -6.3) ^c	.02
Study days in which any antipsychotic medication was administered, median (95% CI), % ^d	26.3 (21.3 to 39.0)	40.0 (20.6 to 49.0)	-11.4 (-20.6 to 3.3)	.08
Study days requiring vasopressor for blood pressure support, median (95% CI), % ^d	0 (0 to 35.5)	16.7 (3.0 to 20.7)	-9.5 (-16.7 to 10.1)	.27

Abbreviation: IQR, interquartile range.

^a In patients receiving the study drug.

^b In patients remaining in the study.

^c Data are expressed as percentages.

^d Indicates the days following randomization until discharge from the intensive care unit or day 7, whichever was sooner. Each daily percentage was calculated using the number of patients who received medication that day divided by the number of patients remaining in the study on that day.

Day1, 2 でプラセボ群で試験薬の使用量が多い

プラセボ群がより多くの抗精神病薬を使用
(65.5% vs 36.8%)

デクスメトミジン群で
鎮静薬とオピオイド使用は少ない傾向
デクスメトミジン群では
昇圧剤使用はいなかった

eTable 1. Receipt of antipsychotics during the study

	Dexmedetomidine n=39 (unless otherwise stated)	Placebo n=32 (unless otherwise stated)	Difference (dexmedetomidine – placebo) (95% CI)	P
Received haloperidol on any day, n/total observations, (%)	9/38 (23.7)	12/31 (38.7)	-15% (-36.9 to 6.8)	.18
Proportion of study days* in which any haloperidol was administered, %, median	13.0	16.7	-1.7 (-12.1 to 10.2)	.70
Total dose haloperidol in patients who received haloperidol, mg, median (IQR)	27.5 (12-32.5)	12.8 (9.8-22.5)	5 (-6 to 20.5)	.37
Received olanzapine on any day, n/total observations, (%)	4/38 (10.5)	4/3 (12.9)	-2.4% (-17.7 to 12.9)	1.0
Proportion of study days* in which olanzapine was administered, %, median	2.6	4.6	-1.9 (-6.5 to 2.6)	.36
Total dose olanzapine in patients who received olanzapine, mg, median (IQR)	21.3 (13.8-30.0)	10.0 (7.5-30.0)	7.5 (-40 to 30)	.46
Received risperidone on any day, n/total observations, (%)	2/38 (5.3)	1/31 (3.2)	2 (-7.4 to 11.5)	1.0
Proportion of study days* in which risperidone was administered, %, median	0.0	0.0	0 (0 to 0)	.66
Total dose risperidone in patients who received risperidone, mg, median (IQR)	2.3 (1.0-3.5)	0.5 (0.5-0.5)	1.8 (0.5 to 3)	.54
Received quetiapine on any day, n/total observations, (%)	7/38 (18.4)	11/32 (34.4)	-16 (-36.5 to 4.6)	.13
Proportion of study days* in which quetiapine was administered, %, median	13.2	22.2	-5.5 (-10.2 to 6.3)	.18
Total dose quetiapine in patients who received quetiapine, mg, median (IQR)	125 (30-301)	200 (50-400)	-50 (-275 to 101)	.55

それぞれの抗精神病薬の使用に関しては有意差はなかった

eTable 3. Total sedative drug usage over the first 7 days, reporting both percentage of patients who received drug and drug dose

	Dexmedetomidine n=39	Placebo n=32	Difference (dexmedetomidine – placebo) (95% CI)	P
Received midazolam on any day, n, (%)	6 (15.4)	7 (21.9)	-6.5% (-24.7% to 11.8%)	.48
Midazolam dosage (in patients who received midazolam), mg, median (IQR). n patients	72 [5-176] (in 6 patients)	7 [2.5-146] (in 7 patients)	9.5 (-142 to 173)	.57
Received propofol on any day, n, (%)	28 (71.8)	28 (87.5)	-15.7% (-33.9% to 2.5%)	.11
Propofol dosage (in patients who received propofol), mg, median (IQR)	980 [280-3050] (in 28 patients)	5390 [1880-10803] (in 28 patients)	-3094.5 (-5852 to -940)	<0.001
Received morphine on any day, n, (%)	5 (12.8)	11 (34.4)	-21.6% (-41.1% to -2%)	.03
Morphine dosage (in patients who received morphine), mg, median (IQR)	19 [13-29] (in 5 patients)	53 [15-94] (in 11 patients)	-20 (-82 to 391)	.50
Received fentanyl on any day, n, (%)	22 (56.4)	16 (50.0)	6.4% (-16.9% to 29.7%)	.50
Fentanyl dosage (in patients who received fentanyl), mcg, median (IQR)	310 [200-680] (in 22 patients)	1543 [335-6629] (in 16 patients)	-609 (-50 to -2225)	.03

プラセボ群において
 Propofol使用量の中央値は多い
 morphine使用の割合が多い
 Fentanyl使用量の中央値は多い

Table 3. Primary and Secondary Study Outcomes

	Dexmedetomidine (n = 39)	Placebo (n = 32)	Difference Between Groups (95% CI)	P Value
Primary Outcome				
Time ventilator-free during the first 7 d after randomization, median (IQR), h	144.8 (114.0 to 156.0)	127.5 (92.0 to 142.8)	17.0 (4.0 to 33.2)	.01
Secondary Outcomes				
Time taken to achieve a satisfactory sedation score, median (IQR), d ^a	1 (1 to 1)	1 (1 to 1)	0 (0 to 0)	.90
Time until bedside nurse thought patient was ready for extubation (not tracheostomy), median (IQR), h	19.1 (16.7 to 25.8) ^b	40.5 (21.1 to 90.7) ^c	-21.1 (-34.5 to -6.0)	<.001
Time to extubation (not tracheostomy), median (IQR), h	21.9 (18.3 to 27.7)	44.3 (25.3 to 94.2)	-19.5 (-31.1 to -5.3)	<.001
Underwent tracheostomy, No. (%)	7 (17.9)	2 (6.3)	11.7 (-3.0 to 26.4)	.14
Time to tracheostomy, median (IQR), h	41.9 (20.2 to 101.8) ^d	71.1 (70.3 to 71.9) ^e	-29.2 (-71.9 to 95.2)	.88
Required intubation for a second time, No. (%)	0	1 (3.2)	-3.1 (-9.2 to 2.9)	.45
Extubated, No. (%)				
<24 h after randomization	8 (20.5)	2 (6.3)	14.3 (-0.9 to 29.5)	.09
<48 h after randomization	30 (76.9)	19 (59.4)	17.5 (-4.0 to 39.1)	.13
On the same calendar day as randomization	6 (15.4)	2 (6.3)	9.1 (-5.0 to 23.2)	.23
On the first or second calendar day after randomization	22 (56.4)	14 (43.8)	12.6 (-10.6 to 35.8)	.28
Confusion Assessment Method for the ICU				
Time to first results indicating absence of delirium, median (IQR), h	23.3 (13.0 to 54.0)	40.0 (25.3 to 76.0)	-16.0 (-28.0 to -3.0)	.01
Time spent with results indicating presence of delirium, median (IQR), h	36 (24 to 66)	62 (42.5 to 106.75)	-24 (-41 to -6)	.009
Proportion of days postrandomization spent with results indicating presence of delirium, median (IQR), %	47 (30 to 76)	62 (46 to 86)	-10 (-30 to 0)	.05
Time spent with at least 1 assessment indicating presence of delirium postrandomization, median (IQR), d	1 (1 to 3)	3 (1 to 4)	-1 (-2 to 0)	.02
Required mechanical restraint on any day, No. (%)	10 (26.3) ^f	15 (46.9) ^b	-20.6 (-42.8 to 1.7)	.07
Proportion of study days in which mechanical restraint was required, median, %	20.0	25.0	-6.8 (-15.6 to 6.1)	.34
Proportion of study days spent lightly sedated, median, %	82.4	74.1	7.8 (-6.6 to 20.2)	.37
ICU length of stay, median (IQR), d				
Postrandomization	2.9 (2.1 to 4.9)	4.1 (3.0 to 7.9)	-1.0 (-2.1 to 0.1)	.09
Overall	5.9 (3.7 to 10.2)	7.5 (4.7 to 11.7)	-1 (-3 to 1)	.29
Hospital length of stay, median (IQR), d				
Postrandomization	8.5 (6.2 to 13.6)	9.5 (6.5 to 13.5)	0 (-3 to 3)	.96
Overall	14.0 (10.0 to 20.0)	12.5 (9.0 to 21.0)	1 (-3 to 5)	.61
Location of death, No. (%)				
ICU	1 (2.6)	0	2.6 (-2.4 to 7.5)	>.99
Hospital	2 (5.1)	0	5.1 (-1.8 to 12.1)	.50
Discharged to rehabilitation rather than home or other acute hospital, No. (%)	5 (13.2) ^f	3 (9.7) ^c	3.5 (-11.5 to 18.4)	.65
Adverse event, No. (%)				
Related to bradycardia	2 (5.3) ^f	0 ^g	5.3 (-1.8 to 12.4)	.50
Related to agitation	1 (2.6) ^f	2 (6.7) ^g	-4.0 (-14.3 to 6.2)	.58

<Primary outcome>

デクスメドトミジン群で有意に長い
(144.8 hours vs 127.5; P=0.01)

気管切開なしに限った感度解析でも
Ventilation-free hoursに有意差あり
(147.3 hours vs 128 hours; P=.002)

<Secondary outcome>

気管切開は2群間で有意差ないが
Dexmedetomidine群で多い傾向
(DEX 7例17.9% vs 2例6.3%, p=0.14)

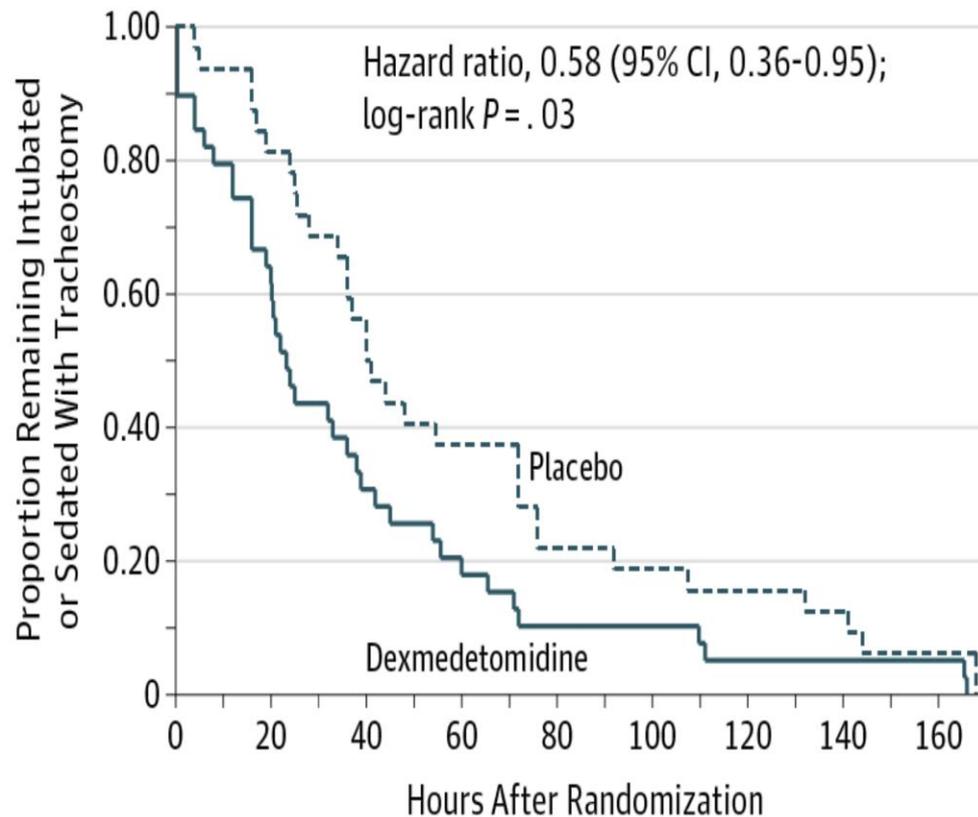
抜管までの時間 (P<.001)

看護師が抜管可能と判断するまでの時間
(P=<.001)

譫妄消失までの時間 (P=.01)

譫妄期間 (P=.009)

⇒有意差あり



No. at risk

Dexmedetomidine	39	10	4	2
Placebo	32	13	6	2

デクスメドトミジンは早期の抜管と関連
(HR, 0.58 [95% CI, 0.36-0.95] ; $P = .03$)

気管切開時の患者を右側打ち切りした感度解析でも同様の結果
(HR, 0.39 [95% CI, 0.21-0.71] ; $P = .002$)

Post hoc解析

- 想定していたサンプル数でもventilation-free hoursの中央値に差がないという仮説が成立する可能性は7%未満であった
($P > .05$)
- この7%未満の可能性は、本研究とpilot研究の類似性により発生されたものと判断された



<筆者らは、サンプルサイズ通りであったとしても、VFHの差が発生するという仮説が立証される可能性が高いということを述べている>

有害事象

- 徐脈 (薬剤中止が必要)

(DEX 5.3% vs 0%, P=.50)

- 低血圧 (昇圧剤が必要)

(DEX 0% vs 16.7%, P=.27)

- 興奮 (一時的な鎮静薬の増加が必要)

(DEX 2.6%

vs 6.7%, P=.58)

上記は稀であり、2群に有意差はなかった

考察

- デクスメトミジンはventilation-free hoursを増加させ、
譫妄の改善と抜管期間を約1日早めた
- 有害事象は2群で有意差はなかった

- 過去のRCT (dexmedetomidine vs BZD or propofol) での
譫妄を減らし、抜管を早めた結果と矛盾しない

JAMA. 2007;298(22):2644-2653

JAMA. 2009;301(5):489-499

JAMA. 2012;307(11):1151-1160.

⇒ただし、過去の研究は譫妄治療ではなく
鎮静薬としてのstudy

デクスメデトミジンの直接的抗譫妄作用

- Day1において
デクスメデトミジンの使用で
プロポフォールとフェンタニルの使用を温存した

⇒

プロポフォールとオピオイドはベンゾジアゼピン (BZD) 系よりも譫妄を引き起こしにくい可能性があり、本研究で非BZDは併存治療として圧倒的に多い

⇒ **デクスメデトミジンの直接的な抗譫妄作用もありうる**

Crit Care Med. 2013;41(1):263-306.

- デクスメデトミジンの鎮痛作用が
興奮と譫妄を減少させたかもしれない

Limitation

- **〈当初予定された96名が集まらなかった〉**
- 比較的小さいサンプル数はベースラインの患者特性に不均衡を与える可能性があり、特にランダム化前の呼吸器管理期間において顕著であった
この不均衡を調整すると、ICU滞在時間を含む幾つかのend pointを検出するにはパワー不足であった

- 74名の登録のために21500名もの患者がスクリーニング
- 他の種類の譫妄、非挿管の場合または重症患者の初期には本研究の結果は一般化できないかもしれない
- 活発型譫妄がなければ抜管可能な患者のみが登録され、結果がICU入室後初期のICU活発型譫妄患者に適応できるか言及できない
- 頭部外傷や認知症患者でデクスメデトミジンが有効かは言及できない

結語

- 人工呼吸器中のICU興奮性譫妄患者において、標準治療にデクスメトミジンを加えると7日目までのventilation-free hoursの増加を認めた。
- この結果は上記のような患者群においてデクスメトミジンの使用を支持するものである。

本研究を踏まえての考察

- 症例数・予定された群間差が満たされておらず、さらなる解析が必要である
- 資金提供が製薬会社であり、研究デザイン・研究の実施・論文作成と発表に介入はないとしながらも、デクスメデトミジンに優位な結果が誘導されていないか注意が必要である
- デクスメデトミジン群で気管切開が多い傾向にあり、選択的に重症患者が気管切開により人工呼吸器離脱に成功した可能性がある

本研究を踏まえての考察

- 本邦での承認範囲内の投与量 ($\sim 0.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) での今回の効果は不明
- デクスメデトミジンは従来通り譫妄を引き起こしづらい鎮静薬として、譫妄の高リスク患者を中心に用いて行くのが現実的
- 本論文の対象患者のような患者に対しては、費用対効果の観点からも、まずは抗精神病薬の使用が優先される
- それでも不穏がコントロールできなければデクスメデトミジンの使用を考慮（プロポフォールやミダゾラムで鎮静するよりも早く抜管できるのを期待）