

非心臓手術後高齢者の せん妄予防に デクスメデトミジンは有効か？

2016/10/11

東京ベイ・浦安市川医療センター／麻生飯塚病院

PGY5 大森 崇史

本日の論文

Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Xian Su, Zhao-Ting Meng, Xin-Hai Wu, Fan Cui, Hong-Liang Li, Dong-Xin Wang, Xi Zhu, Sai-Nan Zhu, Mervyn Maze, Daqing Ma

せん妄 Delirium

- せん妄は、錯覚・幻覚（幻視）などの異常体験、精神運動興奮・不安などが加わった特殊な意識障害である
 - せん妄の有病率は、入院患者の10～30%、高齢者では10～40%に起こる
 - 術後せん妄は11～51%に生じ、その頻度は高齢になるほど高い
- Lancet* 2014; **383**: 911–22.
- せん妄のために原疾患の治療が遷延したり、事故を起こすこともあり予防が重要である

せん妄予防 ; 非薬物療法

- Orientation protocols
- Cognitive stimulation
- Facilitation of physiologic sleep
- Early mobilization and minimized use of physical restraints for patients with limited mobility
- Visual and hearing aids for patients with these impairments
- Avoiding and/or monitoring the use of problematic medications
- Managing pain

様々な介入が支持されている

せん妄予防；薬物療法

- 確立した薬物療法は現在のところ存在しない

- *J Am Coll Surg. 2009;209(2):261.*

- *Lancet. 2014 Mar;383(9920):911-22.*

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

- コリンエステラーゼ阻害薬、抗精神病薬、ガバペンチン、ラメルテオンなどがせん妄を予防する可能性について示されている

術後せん妄予防; 薬物療法

Zhang *et al. Critical Care* 2013, 17:R47
<http://ccforum.com/content/17/2/R47>



RESEARCH

Open Access

Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials

Hao Zhang^{1†}, Yan Lu^{2†}, Meng Liu¹, Zui Zou¹, Long Wang³, Feng-Ying Xu¹ and Xue-Yin Shi^{1*}

本日の論文と同グループの発表

術後せん妄予防; ハロペリドール

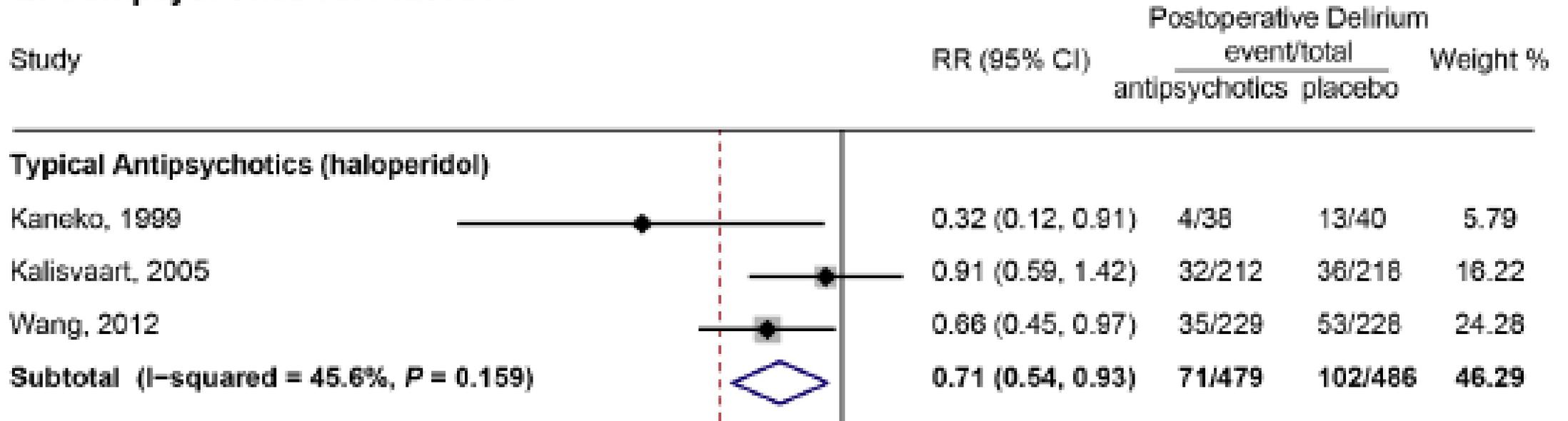
Subcategory	Study	Definition delirium	Evaluation timing (d)	Surgery type	Intervention (I1 vs. I2)	Gender (F/M)	Age (y)	Score	Incidence (n/total) (%)	P value	Delirium duration or severity	Hospital stay (d)
	Kaneko, 1999 [22]	DSM-III-R	POD 5	Abdominal	Haloperidol (5 mg, iv) (POD 1-5) vs. saline	I1: 14/24 I2: 14/26	I1: 72 ± 8 I2: 73 ± 9	5	I1: 4/38 (10.5%) I2: 13/40 (32.5%)	0.027		N/A
Antipsychotics (typical)	Kalisvaart, 2005 [29]	DSM-IV, CAM, DRS	POD 1-3	Orthopedic	Haloperidol (0.5 mg, tid, po) (pre-POD 3) vs. placebo	I1: 172/40 I2: 171/47	I1: 79 ± 6 I2: 80 ± 6	11	I1: 32/212 (15.1%) I2: 36/218 (13.8%)	0.687	Severity in patients with delirium based on DRS (P < 0.001): I1: 14.40 ± 3.5 I2: 18.41 ± 4.4 Duration in patients with delirium (P < 0.001): I1: 5.41 ± 4.91 days I2: 11.85 ± 7.56 days	Patients with delirium: I1: 17.1 ± 11.1 I2: 22.6 ± 16.7
	Wang, 2012 [54]	CAM-ICU	POD 1-7	Non-cardiovascular	Haloperidol (1.7 mg, iv) (POD) vs. saline	I1: 84/145 I2: 85/143	I1: 74 ± 6 I2: 74 ± 7	12	I1: 35/229 (15.3%) I2: 53/228 (23.2%)	0.031		I1: 11.0 ± 0.9 I2: 11.0 ± 0.8

本日の論文と同グループの研究
Critical care medicine 2012, 40:731-739.

- 3つの非心臓手術術後患者に対するRCT

術後せん妄予防; ハロペリドール

B. Antipsychotics vs. Placebos



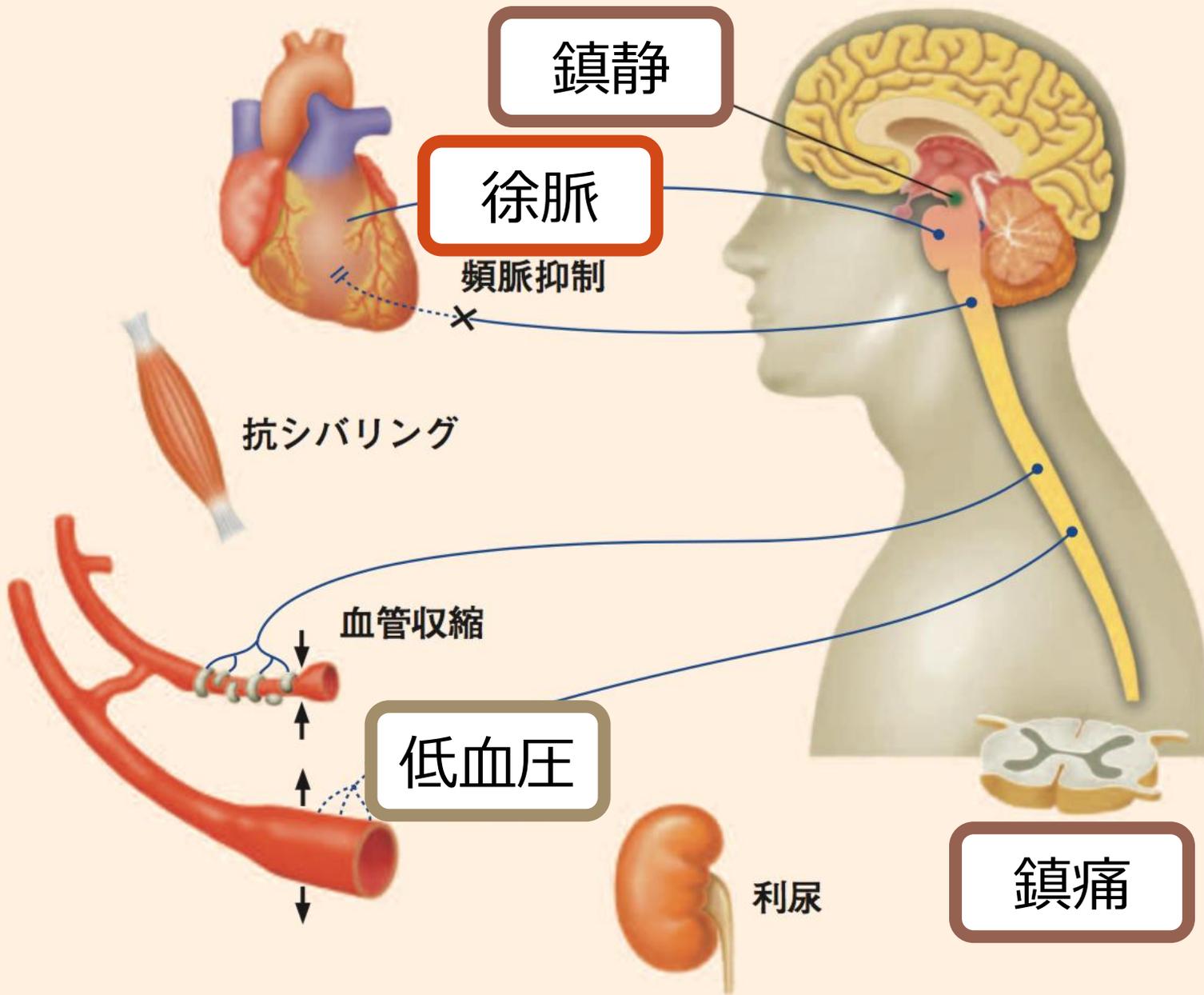
- ハロペリドールで有意に術後せん妄を予防できるという結果であるが、異質性が高い

デクスメデトミジンについて

薬理効果、今までの知見

デクスメデトミジン

- 中枢性の α_2 アゴニスト
- 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
- 【効果】
- 鎮静 (+) 抗不安作用 (+) 鎮痛 (+)
- 呼吸抑制 (-) → 抜管後も投与可能
- 【副作用】
- 徐脈、血圧低下



α_2 受容体は中枢神経系に広く分布

睡眠・覚醒・循環・鎮痛などに関与

デクスメデトミジンのせん妄に関するRCT

- ロラゼパムと比較してせん妄・昏睡が少ない

- *JAMA. 2007 12;298(22):2644-53.*

- プロポフォールやミダゾラムと比較して、術後せん妄発症が少ない

- *Maldonado JR, et al. Psychosomatics. 2009;50:206-17.*

- モルヒネと比較して、術後せん妄は少ない傾向

- *Shehabi Y, et al. Anesthesiology. 2009;111:1075-84.*



デクスメデトミジンとガイドライン

- ICUで人工呼吸器管理中の患者について
- 鎮静はベンゾジアゼピン系でなくデクスメデトミジンやプロポフォールを使用すべき (II B)
- デクスメデトミジンはベンゾジアゼピン系の投与と比べせん妄を減らす (B)

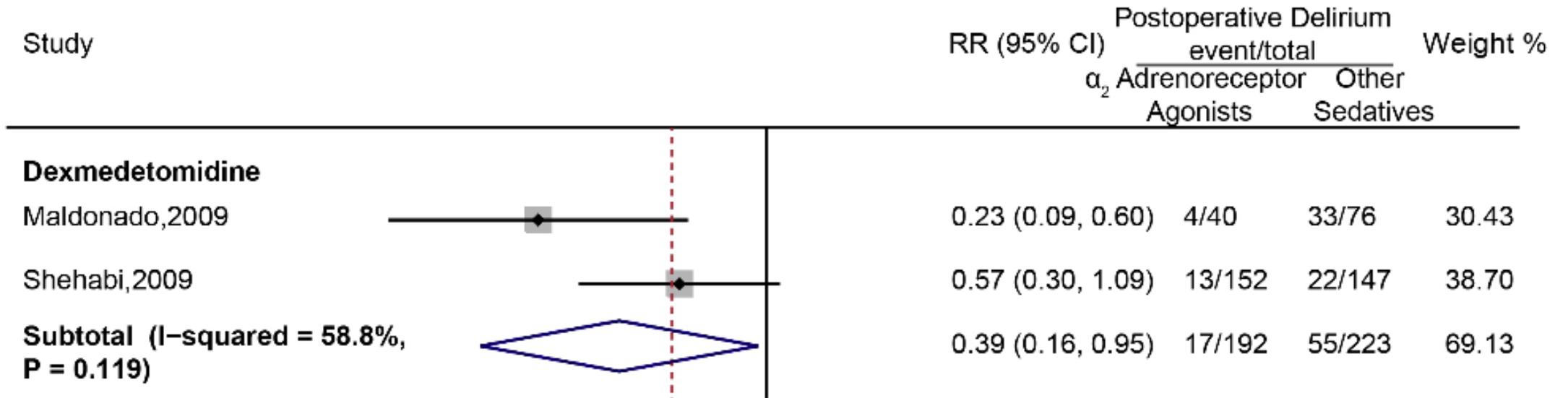
デクスメデトミジンと術後せん妄予防

Subcategory	Study	Definition delirium	Evaluation timing (d)	Surgery type	Intervention (I1 vs. I2)	Gender (F/M)	Age (y)	Score	Incidence (n/total) (%)	P value	Delirium duration or severity	Hospital stay (d)
Postoperative sedation (alpha-2 adrenergic receptor agonists or other sedatives)	Maldonado, 2009 [41]	DSM-IV	POD 1-3	Cardiovascular	Dexmedetomidine (loading dose: 0.4 µg/kg, maintenance drip of 0.2-0.7 µg/kg/hour) vs. propofol (25-75 µg/kg/min) vs. midazolam (0.5-2 mg/hour)	I1: 14/26 I2: 16/22 I3: 13/27	I1: 55 ± 16 I2: 58 ± 18 I3: 60 ± 16	8	I1: 4/40 (10%) I2: 16/36 (44.4%) I3: 17/40 (42.5%)	< 0.001	Duration in patients with delirium (P = 0.82): I1: 2.0 ± 0 days I2: 3.0 ± 3.1 days I3: 5.4 ± 6.6 days	I1: 7.1 ± 1.9 I2: 8.2 ± 3.8 I3: 8.9 ± 4.7
	Shehabi, 2009 [44]	CAM-ICU	POD 1-5	Cardiovascular	Dexmedetomidine (0.1-0.7 µg/kg/hour) vs. morphine (10-70 µg/kg/hour)	I1: 38/114 I2: 36/111	I1: 72 ± 8 I2: 71 ± 8	11	I1: 13/152 (8.6%) I2: 22/147 (15.0%)	0.031	Duration (P = 0.032): I1: 2 ± 4 days I2: 5 ± 8 days	I1: 8 ± 3 I2: 8 ± 3

- 2つのRCT、いずれも心臓外科術後の鎮静について
- 術後せん妄を有意に減らすという結果だがプラセボと比較したものではない

デクスメデトミジンと術後せん妄予防

C. α_2 Adrenoreceptor Agonists vs. Other Sedatives



- デクスメデトミジンで有意に術後せん妄を減らすという結果だが、異質性が高い

今までの知見

- Pubmedで2001年から2015年まで「dexmedetomidine」「post operative delirium」「elderly」をキーワードにRCTあるいはメタ解析を検索
- 7つの小規模ランダム化試験と1つのメタアナリシスが該当
- 低用量デクスメドトミジンでせん妄の発生頻度をprimary endpointとした研究はこれまでにない

今回の論文

Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Xian Su, Zhao-Ting Meng, Xin-Hai Wu, Fan Cui, Hong-Liang Li, Dong-Xin Wang, Xi Zhu, Sai-Nan Zhu, Mervyn Maze, Daqing Ma

この研究のPICO

- P：65歳以上で待機的に全身麻酔下で非心臓手術を受け、ICUに20時までに入室する症例
- I：0.1 μ g/kg/hで翌朝8時までデクスメデトミジン投与
- C：生理食塩水投与
- O：術後7日までのせん妄発症率

Methods

- ランダム化・二重盲検・プラセボコントロール試験
- 中国・北京にある2つの三次救急病院のICUで実施
- 優位性を評価
- 臨床研究倫理委員会の承認あり
- 製薬会社からの資金提供については記載なし

Patients /組み入れ基準

- 65歳以上
- 待機的な非心臓手術
- 全身麻酔
- 20時より前にICUに入室した症例

Patients / 除外基準

- 統合失調症、癲癇、パーキンソン症候群、重症筋無力症
- 術前のコミュニケーション障害（昏睡、既知の認知症、言語障害）
- 脳障害・術後
- 術前にEF30%以下、洞不全症候群、Ⅱ度以上の房室ブロックの診断でペースメーカー植え込み未施行
- Child-Pugh class Cの肝障害、透析患者
- 24時間以上の生存が見込めない患者

ランダム割付

- データ管理に携わらない研究者がコンピューターで集約化した連続的な無作為化（1：1割り付け）をSAS 9.2を使用して行った
- ランダム化の結果は連続した番号のつけられた封筒に封をされ、研究の終了まで封筒は保管された

マスクING

- 研究職員、医療チーム、患者には治療割当をマスクINGされた
- 急変時は集中治療医が薬剤の開示（unmasking）を行う方針だったがそのような状況には至らなかった

Procedure

- デクスメデトミジン塩酸塩 vs プラセボ（生食）
- その後の研究には関与しない薬剤師が希釈する
（DEX2mL+NS 48mL or Placebo2mL+NS 48mL）
- **非挿管患者**は0.1 μ g/kg/hでICUの入室後1時間以内開始、翌朝8時まで使用
- **挿管患者**は、まずプロポフォールあるいはミダゾラムの投与でRASS-2以下に鎮静されてから上記量を開始

Procedure

- 術後鎮痛管理の徹底とNRSでの評価
 - PCIあるいは硬膜外麻酔
 - それらが無いもしくは不十分な場合はモルヒネ・NSAIDs
- 挿管患者の鎮静は、ミダゾラム、プロポフォール、モルヒネを用いて、RASS -2~+1になるように投与
- 術後翌朝に鎮静薬は一旦中止
- せん妄予防の非薬物療法も併用
- RASS +3以上で非薬物療法が無効の場合ハロペリドールを使用

補足

- （オープンで）デクスメデトミジンは使用しない
- スコポラミン、ペネヒクリジンは使用しない
- アトロピンは徐脈に対してのみ使用する

Outcomes

● Primary endpoint

- 術後7日間のせん妄の発生
- 8時から10時と18時から20時の2回評価（術直後には行わない）
- CAM-ICUでリサーチメンバーが評価

● Secondary endpoint

- ICU入室から抜管までの時間
- ICU入室時間
- 術後の入院時間
- せん妄以外の合併症発症率
- 30日以内の全死亡

症例数

- まず対照群の術後せん妄発症率を28%と予測
- 過去の研究からデクスメトミジンの投与により術後せん妄発症率は1/3になると予測

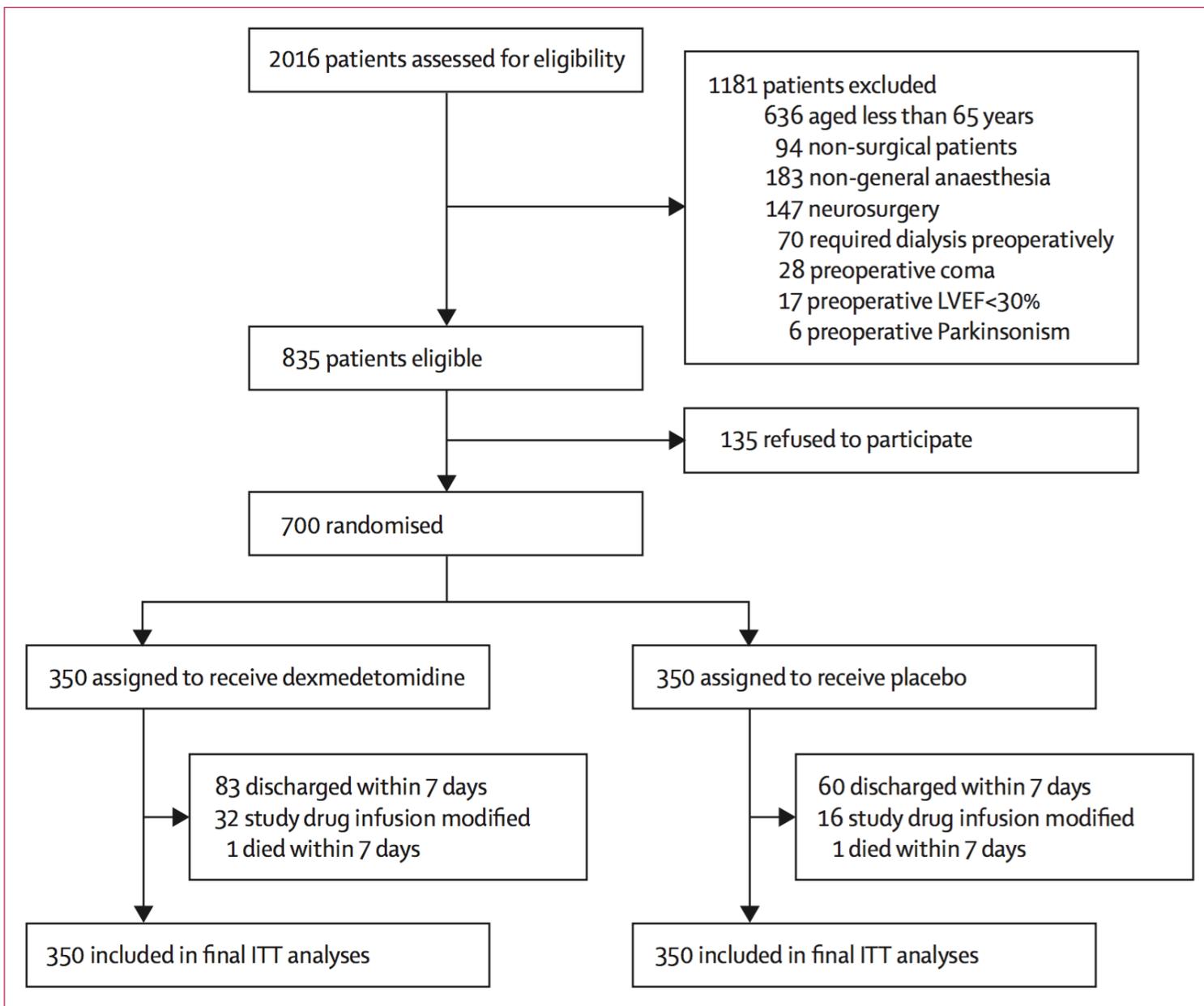
J Surg Res 2013; 185: 833-43.
JAMA 2009; 301: 489-99.

- α エラーは0.05、検出力は80%とした
- 必要サンプルサイズは656例と計算され、follow-up lossを約6%と予測し、700人の登録を計画した

解析

- ITT解析を施行
- 連続変数はunpaired t testまたはMann-Whitney u test、名義変数は χ . test, continuity correction χ . test または likelihood ratio χ .testを用いた
- イベントまでの時間を含めた解析は、log-rank testを用いた
- P値0.05以下を統計学的有意とした
- 解析はSPSS 14.0とSAS 9.2 softwareを用いて行った

結果



2016人がICUに入室
Inclusion criteriaを満たし、
同意を得た700例を350
例ずつにデクスメデトミ
ジン、プラセボに割付

Figure 1: Trial profile

ITT analyses included all randomised patients in the groups to which they were randomly assigned. ITT=intention-to-treat. LVEF=left ventricular injection fraction.

ベースラインまとめ

腹部手術が7割、APACHE II 10点と低い重症度
入室時挿管されていたのは両群とも54%

Study drugの投与は、両群とも15時間弱
鎮静はほとんどプロポフォールが用いられた
デクスメトミジン群で下記が少ない

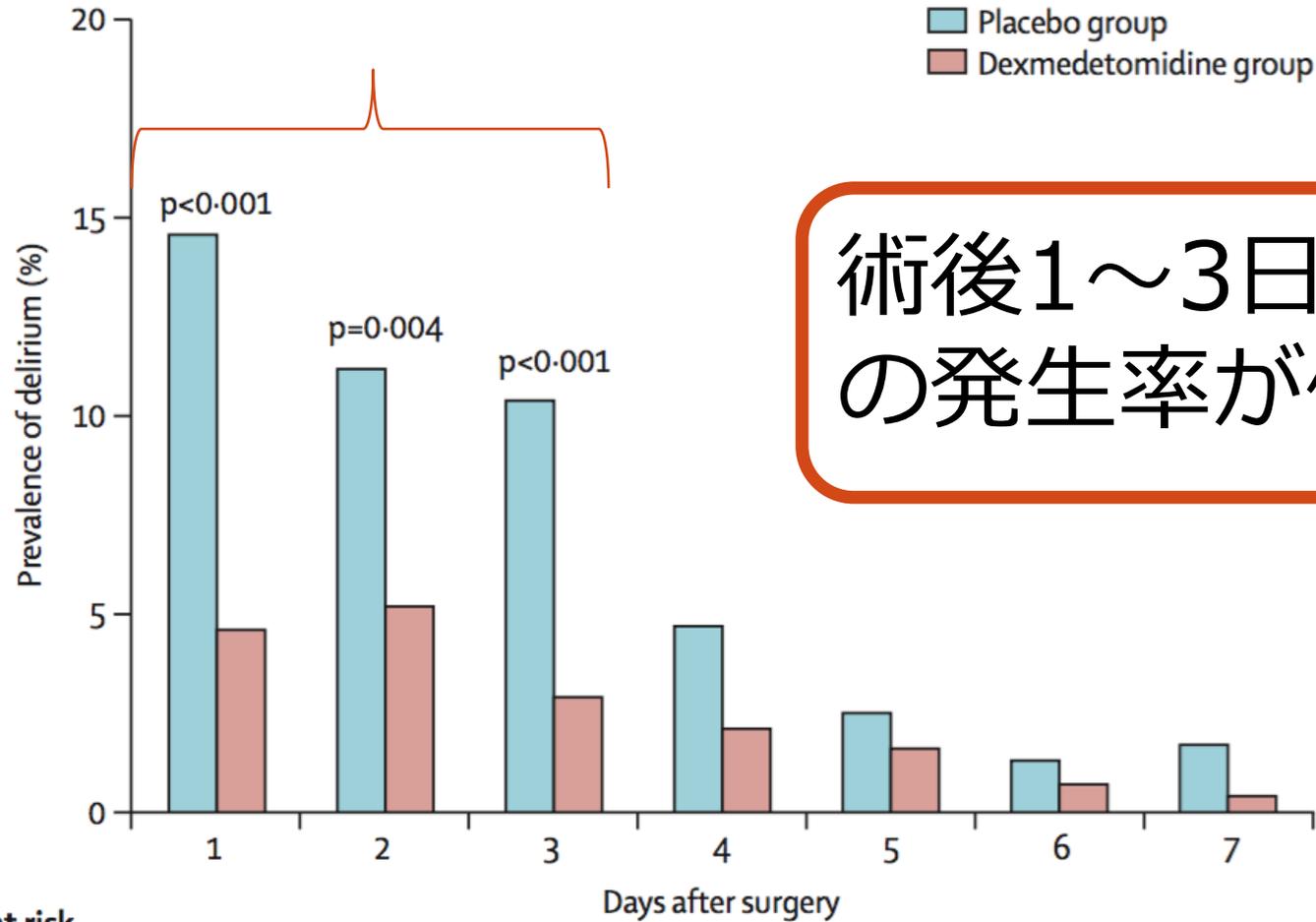
- ・腎機能障害
- ・輸血の必要度
- ・プロポフォールの投与量

Primary Endpoint

	Placebo group (n=350)	Dexmedetomidine group (n=350)	OR, HR, or difference (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Overall incidence of delirium*	79 (22.6%)	32 (9.1%)	OR=0.35 (0.22 to 0.54)	<0.0001
Secondary endpoints				
Time to extubation† (h)	6.9 (5.2 to 8.6) (n = 191)	4.6 (3.4 to 5.8) (n = 191)	HR=1.25 (1.02 to 1.53)	0.031
Overall incidence of non-delirium complications‡	73 (20.9%)	52 (14.9%)	OR=0.66 (0.45 to 0.98)	0.039
Length of stay in ICU (h)	21.5 (20.7 to 22.3)	20.9 (20.4 to 21.4)	HR=1.18 (1.02 to 1.37)	0.027
Length of stay in hospital after surgery (day)	11.0 (10.2 to 11.8)	10.0 (9.2 to 10.8)	HR=1.09 (0.94 to 1.27)	0.24
All-cause 30-day mortality	4 (1.1%)	1 (0.3%)	OR=0.25 (0.03 to 2.23)	0.21

せん妄の発生率は有意にデクスメデトミジン群で少なかった (OR 0.35, NNT7.4)

Figure 2: Daily prevalence of postoperative delirium



術後1～3日目で有意にせん妄の発生率が低かった

Number at risk	1	2	3	4	5	6	7
Placebo group	350	349	346	341	323	310	290
Dexmedetomidine group	350	349	342	330	307	286	267

Secondary Endpoint

	Placebo group (n=350)	Dexmedetomidine group (n=350)	OR, HR, or difference (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Overall incidence of delirium*	79 (22.6%)	32 (9.1%)	OR=0.35 (0.22 to 0.54)	<0.0001
Secondary endpoints				
Time to extubation† (h)	6.9 (5.2 to 8.6) (n = 191)	4.6 (3.4 to 5.8) (n = 191)	HR=1.25 (1.02 to 1.53)	0.031
Overall incidence of non-delirium complications‡	73 (20.9%)	52 (14.9%)	OR=0.66 (0.45 to 0.98)	0.039
Length of stay in ICU (h)	21.5 (20.7 to 22.3)	20.9 (20.4 to 21.4)	HR=1.18 (1.02 to 1.37)	0.027
Length of stay in hospital after surgery (day)	11.0 (10.2 to 11.8)	10.0 (9.2 to 10.8)	HR=1.09 (0.94 to 1.27)	0.24
All-cause 30-day mortality	4 (1.1%)	1 (0.3%)	OR=0.25 (0.03 to 2.23)	0.21

抜管までの時間、せん妄以外の合併症、ICU滞在時間はいずれもデクスメトミジン群で低い
手術後の入院期間、30日死亡率は変わらない

痛みと睡眠の質 (NRSによる申告)

Prespecified analyses

NRS for pain at rest (score)

3 h after surgery	2 (1 to 4)	2 (0 to 3)	D=0 (-1 to 0)	<0.0001
6 h after surgery	2 (1 to 3)	1 (0 to 2)	D=-1 (-1 to 0)	<0.0001
24 h after surgery	1 (0 to 3)	1 (0 to 2)	D=0 (-1 to 0)	<0.0001

NRS for pain with movement (score)

3 h after surgery	3 (2 to 5)	3 (2 to 4)	D=-1 (-1 to 0)	<0.0001
6 h after surgery	3 (2 to 4)	2 (1 to 3)	D=-1 (-1 to 0)	<0.0001
24 h after surgery	2 (1 to 4)	2 (1 to 3)	D=0 (-1 to 0)	0.001

NRS for subjective sleep quality (score)

First morning after surgery	4 (2 to 6)	2 (0 to 4)	D=-2 (-2 to -2)	<0.0001
Second morning after surgery	4 (2 to 6)	2 (1 to 5)	D=-1 (-1 to -1)	<0.0001
Third morning after surgery	4 (2 to 5)	2 (0 to 4)	D=-1 (-2 to -1)	<0.0001

わずかな差ではあるが、術後の痛み、睡眠の質は、デクスメトミジン群で有意に改善

その他

Exploratory analyses				
Time to onset of delirium (day)	5-8 (5.5 to 6.0)	6-5 (6.4 to 6.7)	HR=0.39 (0.26 to 0.58)	<0.0001
Incidence of delirium according to intubation status on ICU admission				
With endotracheal intubation	55 (28.8%) (n=191)	22 (11.5%) (n=191)	OR=0.32 (0.19 to 0.55)	<0.0001
Without endotracheal intubation	24 (15.1%) (n=159)	10 (6.3%) (n=159)	OR=0.38 (0.17 to 0.82)	0.014
Incidence of delirium according to duration of study drug infusion¶				
<12-25 h	17 (18.3%) (n=93)	11 (14.3%) (n=82)	OR=0.75 (0.33 to 1.70)	0.49
≥12-25 but <15-00 h	17 (25.0%) (n=68)	7 (10.3%) (n=68)	OR=0.34 (0.13 to 0.90)	0.029
≥15-00 but <17-58 h	26 (24.3%) (n=107)	7 (6.3%) (n=111)	OR=0.21 (0.09 to 0.51)	0.001
≥17-58 h	19 (23.2%) (n=82)	7 (7.4%) (n=94)	OR=0.27 (0.11 to 0.67)	0.005
Motoric subtype of delirium				
None	271 (77.4%)	318 (90.9%)
Hypoactive	42 (12.0%)	20 (5.7%)

せん妄発生までの期間はDEX群で長い
挿管・非挿管患者どちらも変わらない
薬剤投与は、12時間以下だと効果なし

その他

せん妄のタイプは変わりなし
ハロペリドールの使用は変わりなし
術後7日間以内に退院する患者はDEX群で有意に多い

<12-25 h	17 (18.3%) (n=93)	11 (14.3%) (n=82)	OR= 0.75 (0.33 to 1.70)	0.49
≥12-25 but <15-00 h	17 (25.0%) (n=68)	7 (10.3%) (n=68)	OR= 0.34 (0.13 to 0.90)	0.029
≥15-00 but <17-58 h	26 (24.3%) (n=107)	7 (6.3%) (n=111)	OR= 0.21 (0.09 to 0.51)	0.001
≥17-58 h	19 (23.2%) (n=82)	7 (7.4%) (n=94)	OR= 0.27 (0.11 to 0.67)	0.005
Motoric subtype of delirium				<0.0001
None	271 (77.4%)	318 (90.9%)
Hypoactive	42 (12.0%)	20 (5.7%)
Hyperactive	13 (3.7%)	3 (0.9%)
Mixed	24 (6.9%)	9 (2.6%)
Haloperidol treatment	2 (0.6%)	1 (0.3%)	OR= 0.50 (0.05 to 5.52)	>0.99
Time to onset of non-delirium complications (days)	24.6 (23.5 to 25.7)	26.3 (25.4 to 27.3)	HR= 0.68 (0.48 to 0.98)	0.036
Discharge from hospital within 7 days after surgery	60 (17.1%)	83 (23.7%)	OR= 1.50 (1.04 to 2.18)	0.032

有害事象

	Placebo (n=350)	Dexmedetomidine (n=350)	p value
RASS score at the end of study drug infusion (scale)	0 (0 to -1)	0 (0 to -2)	0.12
Adverse events			
Bradycardia	46 (13.1%)	59 (16.9%)	0.17
Bradycardia with intervention	1 (0.3%)	5 (1.4%)	0.22
Hypotension	92 (26.3%)	114 (32.6%)	0.07
Hypotension with intervention	32 (9.1%)	34 (9.7%)	0.80
Tachycardia	48 (13.7%)	23 (6.6%)	0.002
Tachycardia with intervention	25 (7.1%)	9 (2.6%)	0.005
Hypertension	62 (17.7%)	34 (9.7%)	0.002
Hypertension with intervention	19 (5.4%)	7 (2.0%)	0.016
Hypoxaemia	50 (14.3%)	24 (6.9%)	0.001
Hypoxaemia with intervention	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0.25
Modification of study drug infusion*			
None	334 (95.4%)	318 (90.9%)	..
Infusion rate decreased temporarily	1 (0.3%)	5 (1.4%)	..
Infusion stopped temporarily	14 (4.0%)	22 (6.3%)	..
Infusion stopped permanently	1 (0.3%)	5 (1.4%)	..

Data are median (full range) or n (%). RASS=Richmond Agitation Sedation Scale. *Study drug infusion was modified by the attending intensivists before the scheduled end.

薬剤投与終了時のRASSは同等

徐脈、低血圧は変わりなし

頻脈、介入を要した頻脈、高血圧、介入を要した高血圧、低酸素血症はプラセボ群で有意に多く見られる

研究薬剤の調整はプラセボ群で多く必要とされた

Discussion 1/3 結果のまとめ

- **低用量デクスメデトミジン投与は高齢者の非心臓術後7日間でのせん妄を有意に減らす**
- 挿管の有無やせん妄のタイプは問わない
- 睡眠の質を改善し、非せん妄合併症を減らし、ICU入室時間を短くし、早期退院の割合を増やす
- 低血圧や徐脈といった有害事象を増やさない

Discussion 2/3 提言

1. 予防的薬物投与は早期に開始されるべき
2. 薬剤投与は夜間に行われるべき
3. 8時に中止することで半減期を考慮すれば24時間以内のICU退室が可能

Discussion 3/3 課題

- 安全性の証明に関しては症例数不足
- 内科患者や非ICU患者については証明出来ていない
- ベースのせん妄の程度が把握できていない
- 術前の有意差がいくつかわる
- CAM-ICUは感度が高くない
- せん妄予防だけでなく、様々な有利な事象を起こしたが長期予後に関しては不明

コストについて

- プレセデックス: 1V=5077円 (25.3円/ μg)
50kgの患者に投与するとすると、
0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ \rightarrow 120 $\mu\text{g}/\text{day}$ \rightarrow 3,036円/day

この投与量ならコストはそれほどでもない？

Study全体を振り返って

- 低用量デクスメトミジンの非心臓手術術後患者のICU入室初日の夜間投与はせん妄予防に有効かもしれない
- 本症例ではAPACHEスコアが総じて低い（10点台）、そもそも挿管が必要な症例なのか、ICU入室が必要な症例なのか、臨床的意義には疑問は残る
- せん妄対応に難渋する可能性が予測され、上記のような適応患者には一考の余地はある、ただし今後のさらなる研究結果を期待する

今後の期待

- 低用量DEXにせん妄予防の効果があるとするれば、、、
- 術後に限らず人工呼吸器管理をしているICU入室患者に、本研究と同様の低用量DEX（第一選択の鎮静薬ではなく $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ ）を流すと同様のせん妄予防効果はあるのか？
- 今後の研究に期待