

2017年5月9日

# Journal Club

## 敗血症に対するデクスメデトミジン

東京ベイ・浦安市川医療センター 集中治療科 石塚紀貴

# 本日の論文

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

## Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis A Randomized Clinical Trial

Yu Kawazoe, MD, PhD; Kyohei Miyamoto, MD; Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH; Tomonori Yamamoto, MD; Akihiro Fuke, MD; Atsunori Hashimoto, MD, PhD; Hiroyuki Koami, MD; Satoru Beppu, MD, PhD; Yoichi Katayama, MD; Makoto Itoh, MD; Yoshinori Ohta, MD; Hitoshi Yamamura, MD, PhD; for the Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) Trial Investigators

### DESIRE trial

*JAMA*. 2017;317(13):1321-1328.

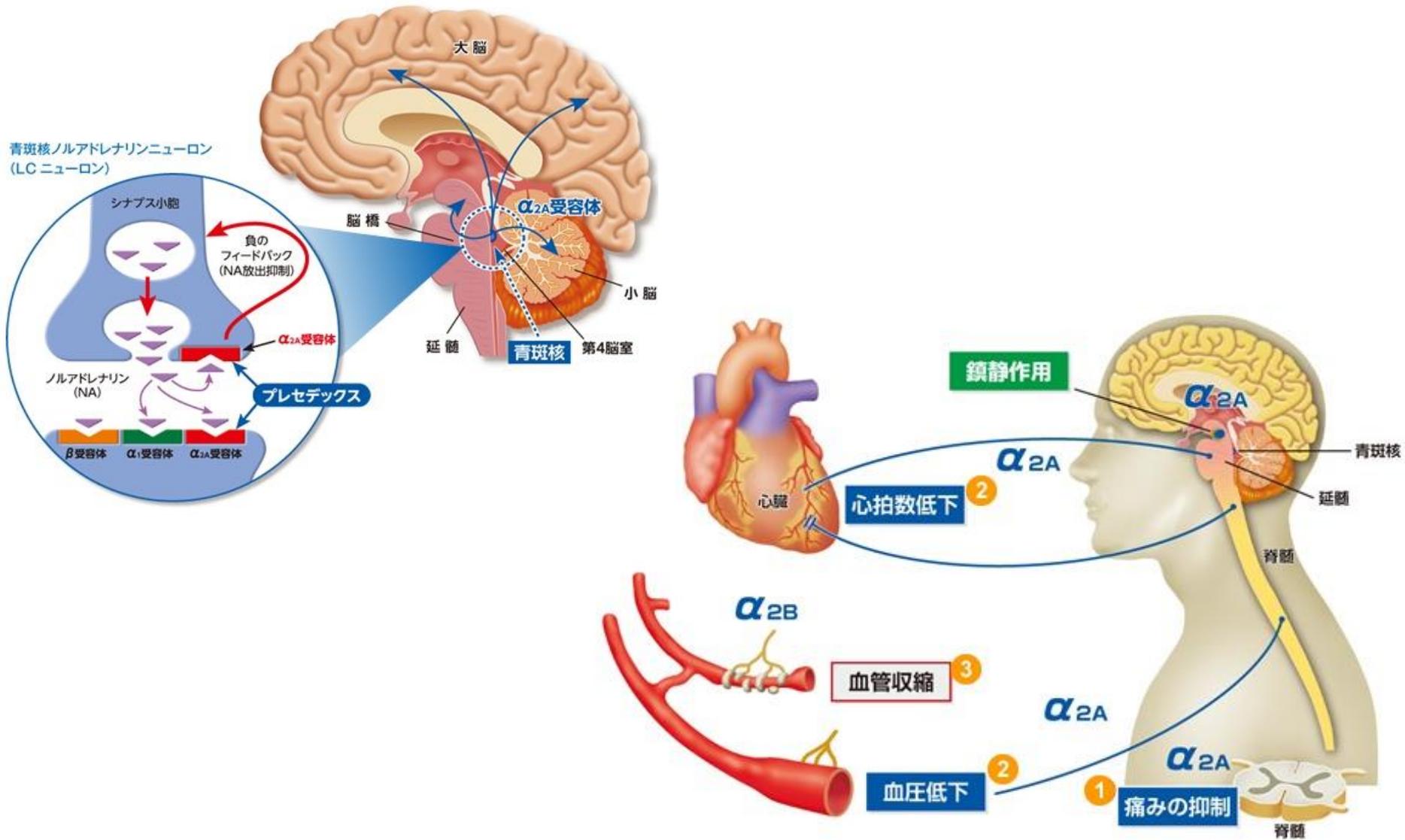
# 主な略語

- DEX : デクスメデトミジン
- MDZ : ミダゾラム
- Prop : プロポフォール
- Fen : フェンタニル

# DEX(デクスメデトミジン)

- $\alpha_2$ 受容体作動薬
- 鎮静、健忘、軽度の鎮痛効果
- Cooperative sedation  
鎮静状態にも関わらず覚醒が維持される
- 呼吸抑制はない
- 副作用は徐脈、低血圧など

# DEX(デクスメデトミジン)



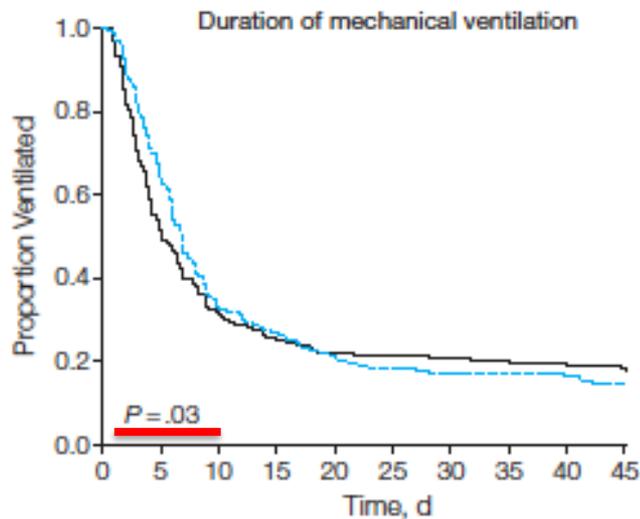
# DEXの鎮静効果

## Dexmedetomidine vs Midazolam or Propofol for Sedation During Prolonged Mechanical Ventilation

Two Randomized Controlled Trials

**MIDEX/PRODEX trial**

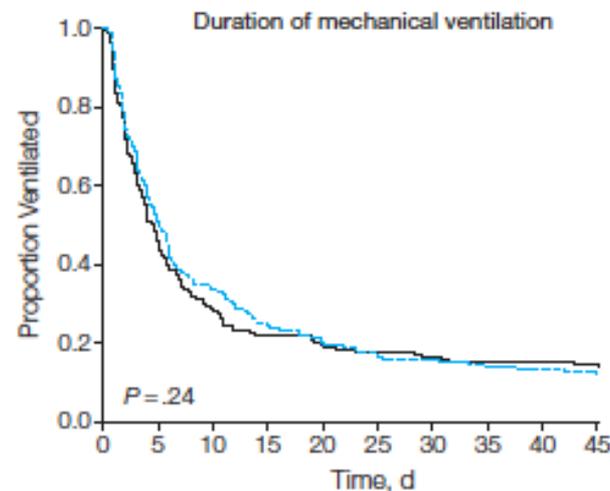
A MIDEX trial



No. of patients at risk

Dexmedetomidine	249	128	77	62	54	52	51	49	47	43
Midazolam	251	162	81	68	53	45	43	41	40	34

B PRODEX trial



No. of patients at risk

Dexmedetomidine	251	111	70	53	45	42	38	35	35	32
Propofol	247	125	82	58	46	39	36	32	32	27

Primary outcome : DEXの目標鎮静レベル達成率はMDZやPropに非劣性だった  
 Secondary outcome : 疼痛の訴え、覚醒度、看護師との協調性はDEXが優れていた  
 Light sedationができる、人工呼吸器期間はMDZと比較して有意に短い

# DEXのせん妄予防効果

## Effect of Sedation With Dexmedetomidine vs Lorazepam on Acute Brain Dysfunction in Mechanically Ventilated Patients The MENDS Randomized Controlled Trial

**MENDS trial**

**Table 2.** Outcomes in Mechanically Ventilated Patients Sedated With Dexmedetomidine vs Lorazepam<sup>a</sup>

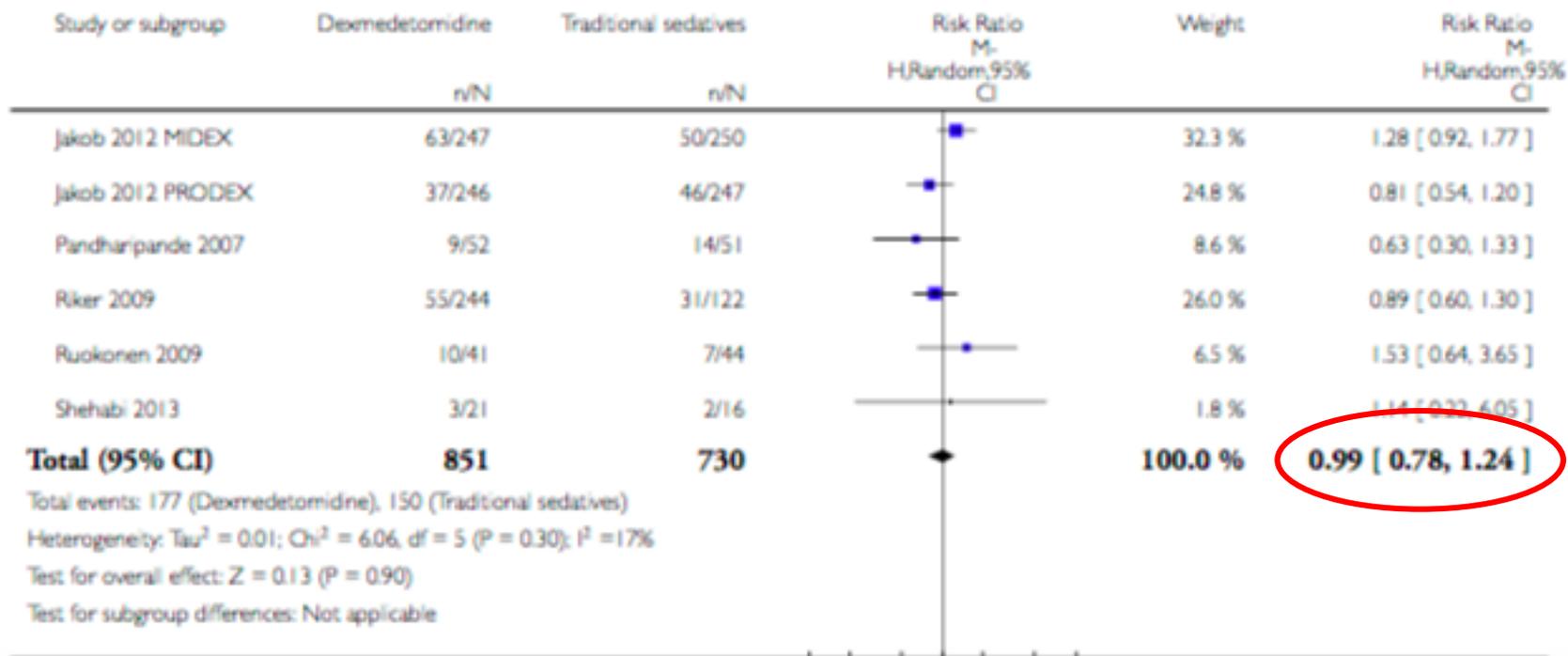
Outcome Variable	Dexmedetomidine (n = 52)	Lorazepam (n = 51)	P Value
Duration of brain organ dysfunction, d			
Delirium-free and coma-free <sup>b</sup>	7 (1-10)	3 (1-6)	.01
Delirium-free <sup>b</sup>	9 (5-11)	7 (5-10)	.09
Coma-free <sup>b</sup>	10 (9-12)	8 (5-10)	<.001
Delirium	2.5 (1-5)	4 (1-5)	.71
Coma	2 (0-3)	3 (2-5)	.003
Prevalence of brain organ dysfunction, No. (%) <sup>c</sup>			
Delirium or coma	45 (87)	50 (98)	.03
Delirium	41 (79)	42 (82)	.65
Coma	33 (63)	47 (92)	<.001
Other clinical outcomes			
Mechanical ventilator-free, d <sup>d</sup>	22 (0-24)	18 (0-23)	.22
Intensive care unit length of stay, d	7.5 (5-19)	9 (6-15)	.92
28-Day mortality, No. (%)	9 (17)	14 (27)	.18

せん妄や昏睡の  
非発症期間が  
ロラゼパムより  
DEXは長かった  
(特に昏睡)

# DEXは予後を改善しない?

## Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients (Review)

### Mortality risk Sensitivity analysis



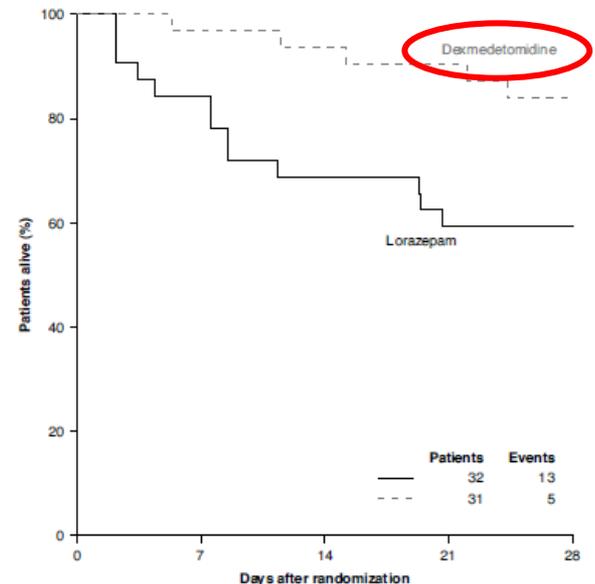
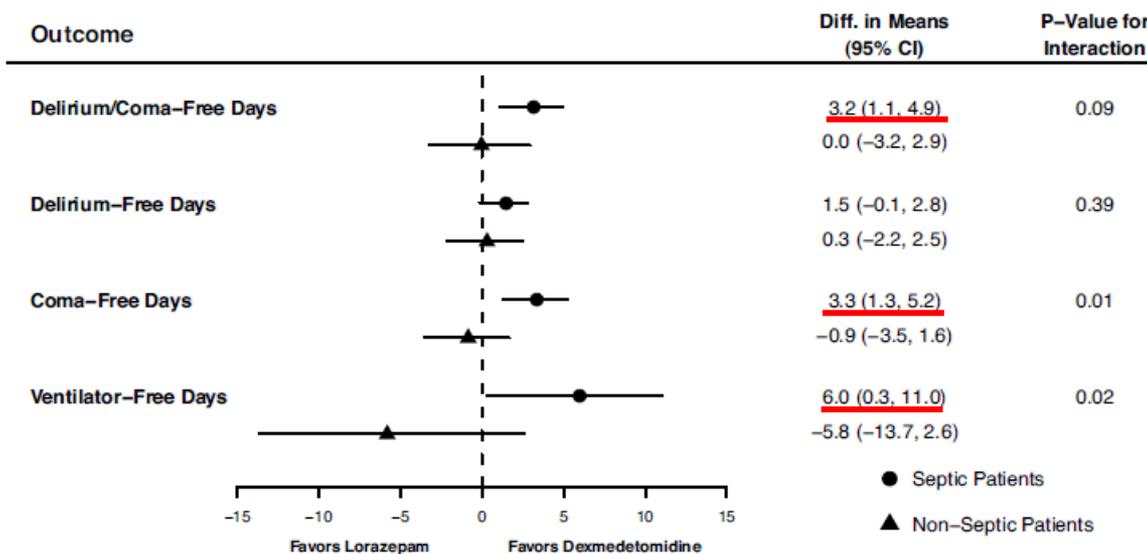
# DEXのまとめ

- Light sedationを達成するために使いやすい
- MDZよりも人工呼吸器期間が短くなるかも
- せん妄や昏睡が少ない（特に昏睡）
- 現時点では死亡率改善効果はないとされる

# 敗血症におけるDEX

Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an *a priori*-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial

## MENDS trialのsubgroup解析



### 敗血症のsubgroup解析

DEX群のせん妄/昏睡非発症日、Ventilator-free daysが非敗血症群より多かった  
DEX群で70%の28日死亡率低下がみられた(非敗血症群ではこの様な結果は認めず)

# 敗血症におけるDEX

- 動物実験でも敗血症におけるDEXの抗炎症作用や臓器保護作用、死亡率低下が検証されている

*Crit Care Med* 2004; 32: 1322-1326

*J Anesth* 2008; 22: 221-228

- これらの先行研究から敗血症に対するDEX投与が予後を改善させるかもしれないという仮説が出来、前向き研究が待たれていた

# 本日の論文

JAMA | **Original Investigation** | **CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT**

## Effect of Dexmedetomidine on Mortality and Ventilator-Free Days in Patients Requiring Mechanical Ventilation With Sepsis A Randomized Clinical Trial

Yu Kawazoe, MD, PhD; Kyohei Miyamoto, MD; Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH; Tomonori Yamamoto, MD; Akihiro Fuke, MD; Atsunori Hashimoto, MD, PhD; Hiroyuki Koami, MD; Satoru Beppu, MD, PhD; Yoichi Katayama, MD; Makoto Itoh, MD; Yoshinori Ohta, MD; Hitoshi Yamamura, MD, PhD; for the Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) Trial Investigators

### DESIRE trial

*JAMA*. 2017;317(13):1321-1328.

# PICO

P	敗血症でmechanical ventilationを24時間以上要する成人患者
I	DEXによる鎮静
C	DEX以外による鎮静
O	28日死亡率とventilator-free days

# Study design

- 日本の8 ICUで行われた多施設open-label RCT
- 期間：2013年2月～2016年1月
- 和歌山医科大学や各参加施設のIRBで承認された
- Online systemで患者登録は行われた

# Patients

- Inclusion criteria
  - 20歳以上の、敗血症でICUに入室した患者
  - 24時間以上のmechanical ventilation
  - 類似病態として急性膵炎も含む

※mechanical ventilationは

Invasive ventilationもNoninvasive ventilationも含む

※敗血症の定義：感染に伴うSIRS(Sepsis-1)

*Chest* 1992; 101: 1644-1655

# Patients

- Exclusion criteria
  - 肝不全 (Child-Pugh B/C)
  - 急性心筋梗塞や急性心不全(NYHA 4)
  - 薬物依存や薬物中毒
  - 精神疾患や重度認知機能障害
  - 妊婦・授乳婦
  - デクスメデトミジンアレルギー

# Randomization

- 患者は以下の2群に無作為割り付け
    - DEX使用群
    - 非使用群(コントロール群)
  - 無作為化：置換ブロック法(ブロックサイズ：4)
- ※施設、緊急手術の有無、COPDの有無、軟部組織感染の有無で層別化している
- ※医師と調査者は無作為化に関し隠蔽化されている

# Study protocol

	DEX群	コントロール群
薬剤	DEX : 0.1 $\mu$ g/kg/hrで開始 0.1-0.7 $\mu$ g/kg/hrで調整 Prop : 必要最小量 MDZ : 必要最小量 Fen : 必要に応じ0-5 $\mu$ g/kg/hr	DEX : なし Prop : 0-3mg/kg/hrで調整 MDZ : 0-0.15mg/kg/hrで調整 Fen : 必要に応じ0-5 $\mu$ g/kg/hr
目標	VAS $\leq$ 2 (またはNRS $\leq$ 3) RASS 0(日中), -2(夜間) CAM-ICU 陰性	

VAS : Visual Analogue Scale  
NRS : Numerical Rating Scale  
RASS : Richmond Agitation-Sedation Scale  
CAM-ICU : Confusion Assessment Method for the ICU

# Study protocol

- 敗血症治療：

日本版敗血症診療ガイドラインに準ずる

*J Intensive Care* 2014; 2: 55

- 経腸栄養：

可能な限り(48時間以内)早く開始する

25-30kal/kg/dayを達成する様に徐々に増量する

30-45°頭部挙上した半坐位で行う

誤嚥高リスク症例や血糖コントロール困難症例は

持続投与やLong tubeを使用する

下痢する場合も少量持続投与を可能な限り続ける

# Primary outcome

- Co-primary Outcome :
  - 28日死亡率
  - Ventilator-free days
- 当初は挿管期間をPrimary outcomeに設定していたが、死亡率に強く影響されるため2015年5月に変更した

# Primary outcome

- 呼吸器離脱：  
下記の事前に決めた基準に合致したらSBT施行
- SBT実施基準：
  - 病態の安定化・改善
  - $FiO_2 < 0.5$ ,  $PEEP < 8$ で $PaO_2 > 60$ または $SpO_2 > 92$
  - $PaCO_2$ 正常
  - 十分な自発呼吸
  - $RSBI < 100$

# Secondary outcome

- Secondary outcome
  - ICU滞在期間
  - 入院期間
  - 不穏とせん妄(RASS、CAM-ICU)
  - 認知機能(退院時のMMSE)
  - 腎機能(UN、Cre、eGFR、尿量、RRT)
  - 炎症マーカー(入院1, 14日目のCRP、PCT)
  - 臓器障害(SOFA score)
  - 凝固障害(急性期DIC score)
  - 栄養(経腸栄養の1日摂取量、プレアルブミン)
  - 鎮静(鎮静・鎮痛薬の使用量)

# Adverse event

- Adverse event
  - 不整脈(モニタ一心电图を装着)
  - 心筋虚血

# Sample size calculation

- 下記のMENDS trialの結果から28日生存率をDEX群 80%、Control群 60%と予測した

※MENDS trial 敗血症群subgroup解析

— 28日生存率：DEX群 84%、Control群 59%

*Crit Care* 2010; 14: R38

- $\alpha$ -エラー：0.05、Power：0.8、離脱率：15%でLog-rank testにて有意差を検出するためにSample sizeを両群で200人とした

# Statistical analysis

- 結果はITT解析した
- 割り付けに関して盲検化された解析者によって解析された
- JMP version 11.2.0とSAS version 9.4を使用した
- P値  $<0.05$ を有意差ありとした

# Statistical analysis

- Log-rank test : 死亡率、mechanical ventilation期間、ICU入室期間、入院期間
- Kai square test : 不穩、せん妄、不整脈、心筋虚血、入院中の感染、RRT
- Wilcoxon rank sum test : 腎機能、抗菌薬使用期間、炎症マーカー、重症度スコア、EN期間、使用薬剤の量、認知機能

# Subgroup analysis

- Subgroup :
  - 年齢(65歳以上、65歳未満)
  - APACHE II score(23以上、23未満)
  - 入院時ショックかどうか
  - 感染臓器(胸部、腹部、その他)

※ショック : circulatory SOFA score  $\geq 3$   
(DOA  $> 5\gamma$ 、Ad  $\leq 0.1\gamma$ 、NAd  $\leq 0.1\gamma$ )

DOA : ドパミン  
Ad : アドレナリン  
NAd : ノルアドレナリン

# Post hoc analysis

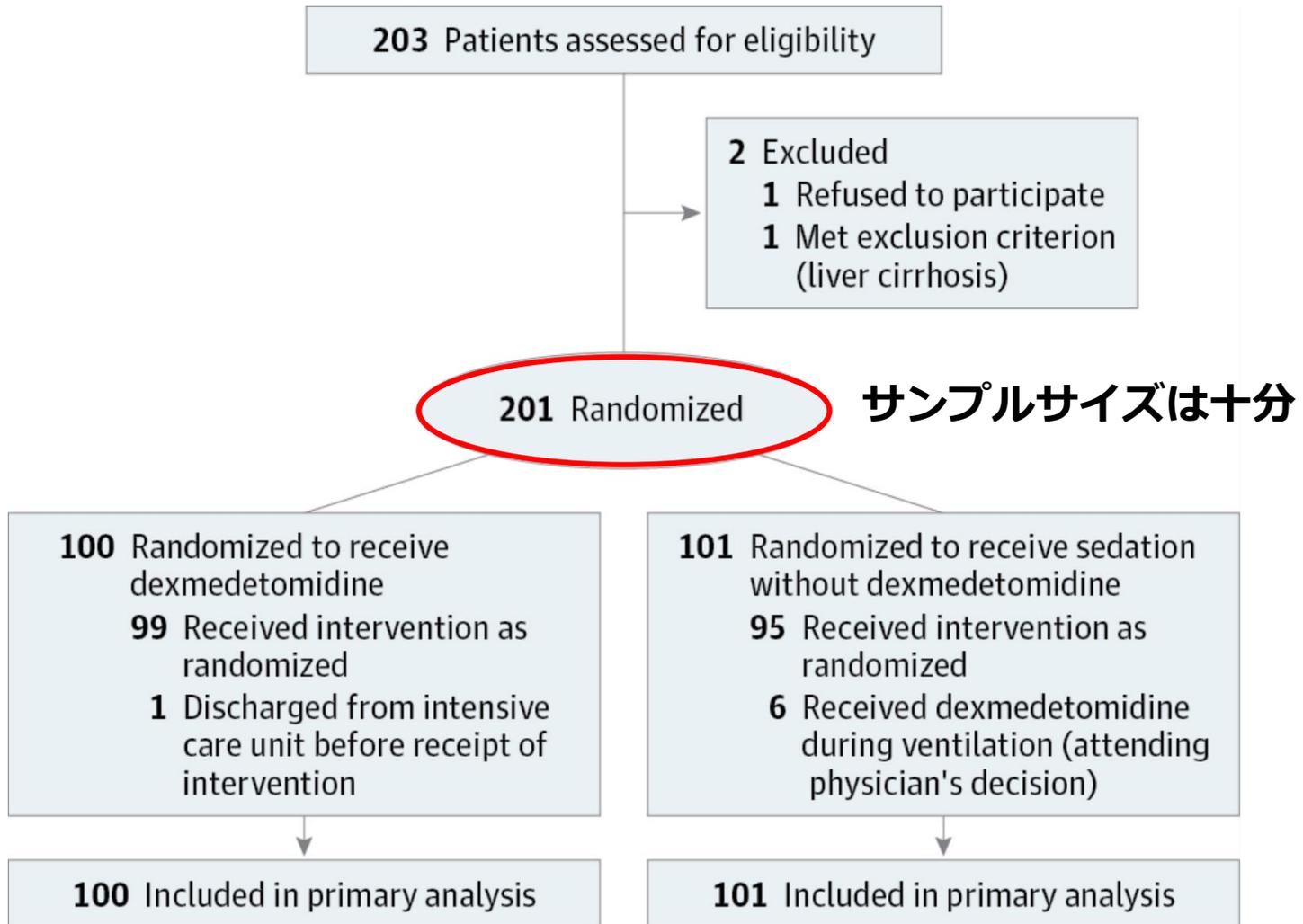
- Post hoc analysis
  - well controlled sedationの割合
  - せん妄や昏睡のない日

## ※定義

- Well controlled sedation : RASS -3~+1
- Coma : RASS -4~-5

# Results

# Flow of participants



※除外患者が少ないのは登録時に医師がInclusion/Exclusion criteriaを確かめているため

# Patient characteristics

Table 1. Participant Characteristics

Characteristics	Dexmedetomidine Group (n = 100)	Control Group (n = 101)
Age, mean (SD), y	68 (14.9)	69 (13.6)
Male, No. (%)	63 (63)	64 (63)
Body weight, mean (SD), kg	55 (12.5)	58 (15.3)
COPD, No. (%)	8 (8)	9 (9)
Soft tissue infection, No. (%)	8 (8)	10 (10)
Emergency surgery, No. (%)	37 (37)	36 (36)
Renal replacement therapy, No. (%)	22 (22)	20 (20)
APACHE II score, median (IQR) <sup>a</sup>	23 (18-29)	22 (16-29.5)
SOFA scores, median (IQR) <sup>b</sup>		
Overall score	8 (6-11)	9 (5-11)
Respiratory score	2 (1-3)	2 (1-3)
Circulatory score	3 (2-4)	3 (1.5-4)
Renal score	1 (0-2)	1 (0-3)
Hepatic score	0 (0-1)	0 (0-1)
Neurological score	1 (0-2)	0 (0-3)
Coagulation score	0 (0-2)	1 (0-2)
Shock, No. (%) <sup>c</sup>	71 (71)	68 (67)
Lactate level, median (IQR), mmol/L <sup>d</sup>	3.7 (2.1-5.4)	3.3 (1.8-5.4)
C-reactive protein, median (IQR), mg/dL	13.8 (6.0-25.7)	16.8 (6.4-25.8)
Procalcitonin, median (IQR), ng/mL	15.2 (2.8-44.9)	14.6 (1.5-81.5)

平均年齢はほぼ70歳

RRT施行割合は20%強で差はない

重症度も有意差なし  
(APACHE II 平均22.5点、SOFA 平均8.5点)

入院時ショックだった患者は約7割

Lac中央値 3.5 mmol/L(31.5 mg/dL)

# Patient characteristics

Comorbidities, No. (%)		
Immunocompromised	16 (16)	15 (15)
Chronic hemodialysis	7 (7)	7 (7)
Chronic respiratory disorder	4 (4)	5 (5)
Chronic heart failure	2 (2)	2 (2)
Liver insufficiency	1 (1)	1 (1)
Site of infection, No. (%)		
Abdomen	39 (39)	35 (35)
Thorax	39 (39)	33 (33)
Urinary tract	6 (6)	10 (10)
Pancreatitis	3 (3)	9 (9)
Skin and soft tissue	6 (6)	7 (7)
Central nervous system	1 (1)	1 (1)
Others	6 (6)	6 (6)

併存疾患に大きな差はない

感染臓器は腹部、胸部が多い  
肺炎はコントロール群に多い

Abbreviations: APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IQR, interquartile range; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

<sup>a</sup> The APACHE II score ranges from 0 to 71, with higher scores indicating more severe disease.<sup>15</sup>

<sup>b</sup> The SOFA score ranges from 0 to 24, with higher scores indicating more severe disease.<sup>13</sup>

<sup>c</sup> Shock was defined as having 3 or more cardiovascular components of the SOFA score.

<sup>d</sup> Serum lactate level was missing for 3 patients.

# Drug usage and dosing

	DEX group	Control group	<i>P</i> value
<b>Day 1 (N=201)</b>			
<b>Fentanyl</b>			
N (%)	76 (76)	79 (78)	.71
Dose, m [IQR], mcg	[16, 390]	<u>240 [25, 460]</u>	.50
<b>Propofol</b>			
N (%)	29 (29)	43 (43)	.04
Dose, m [IQR], mg	0 [0, 40]	<u>0 [0, 200]</u>	.06
<b>Midazolam</b>			
N (%)	21 (21)	40 (40)	.004
Dose, m [IQR], mg	0 [0, 0]	<u>0 [0, 27.5]</u>	.002
<b>Dexmedetomidine</b>			
N (%)	78 (78)	2 (2)	<.001
Dose, m [IQR], mcg	81 [11, 154.5]	<u>0 [0, 0]</u>	<.001

- DEX群はDEXとFenを主に使用していた
- コントロール群はFenを中心としたプロトコルであった

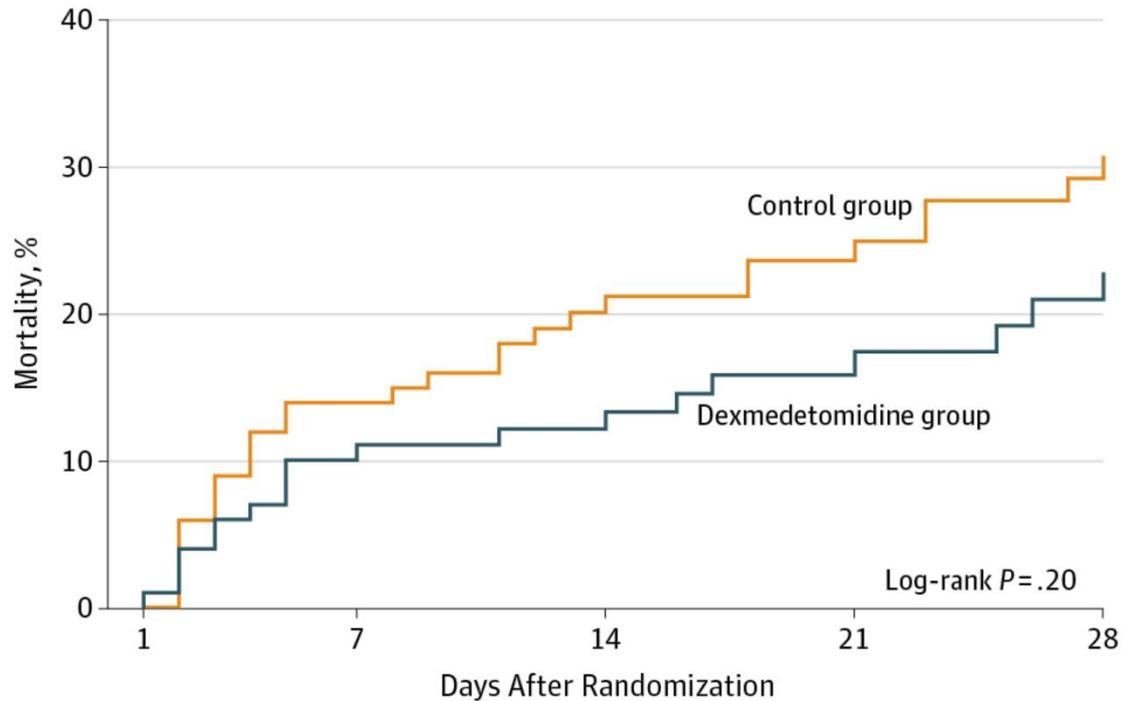
# Primary outcome

Table 2. Outcome Measurements and Adverse Events

Outcomes	Dexmedetomidine Group (n = 100)	Control Group (n = 101)	P Value <sup>a</sup>
28-Day mortality, No. (%)	19 (19)	28 (28)	.14
Ventilator-free days, median (IQR)	20 (5-24)	18 (0.5-23)	.20
Total daily SOFA score, median (IQR) <sup>b</sup>			
Day 1	8 (6-11)	9 (5-11)	.67
Day 2	9 (7-11)	9 (6-13)	.51
Day 4	8 (5-11)	8 (4.5-11.5)	.67
Day 6	8 (5-10)	7 (4-10)	.68
Day 8	7 (5-9)	5 (3-11)	.31
Intensive care unit length of stay, median (IQR), d	7 (4-12)	8 (4-14)	.43

- 28日死亡率：有意差を認めないがDEX群が低い傾向  
HR 0.69 (95% CI, 0.38-1.22; P = .20)  
施設で調整後 HR 0.65; 95% CI, 0.36-1.16; P = .15
- Ventilator-free days：有意差なし

# Kaplan-Meier method



No. at risk		1	7	14	21	28
Dexmedetomidine	100		85	72	52	43
Control	101		86	70	55	46
Cumulative No. of events		1	7	14	21	28
Dexmedetomidine	0		11	13	16	19
Control	0		14	21	24	28

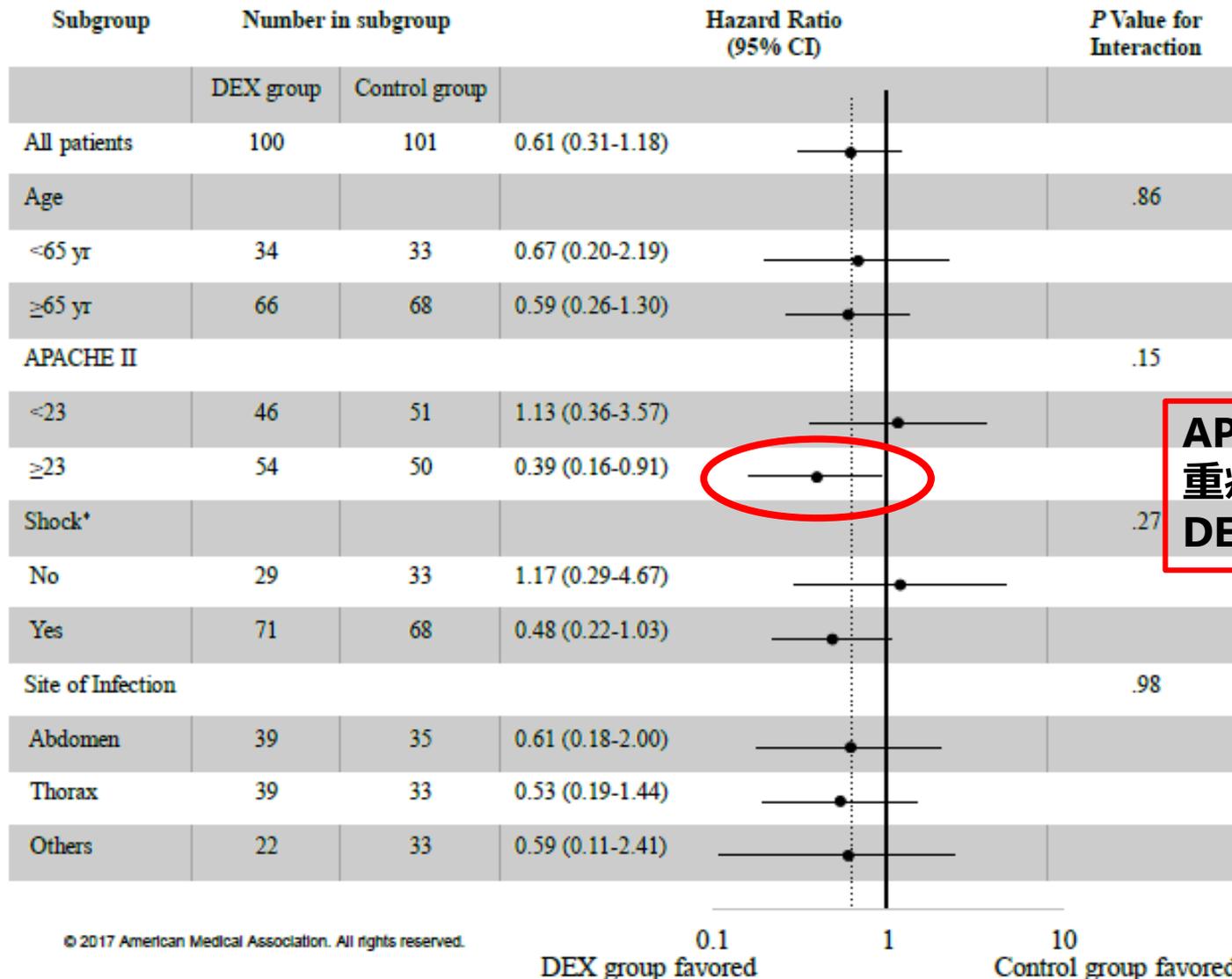
**累積死亡率** DEX群 : 22.8%  
 コントロール群 : 30.8%

# Secondary outcome

	DEX group	Control group	<i>P</i> value
Ventilator days, median [IQR], day	6 [3, 11]	6 [3, 11]	.64
Hospital stay, median [IQR], day	25.5 [16, 47]	30 [18, 58]	.27
DIC, median [IQR]	2 [1, 5]	[1, 4]	.90
RRT, n (%)	38 (38)	39 (39)	.93
CAM- ICU positive, n (%)	44 (44)	45 (45)	.94
CRP, median [IQR], mg/dL	4.9 [2.1, 11.7]	8.1 [3.3, 13.4]	.03
PCT, median [IQR], ng/mL	0.5 [0.1, 3.6]	0.9 [0.2, 5.5]	.12
Prealbumin, median [IQR], mg/dL	11.1 [6.8, 16.7]	9.6 [7.3, 13.9]	.27
Energy intake by EN, median [IQR], kcal	4.5 [0, 600]	0 [0, 400]	.11
Urinary output, median [IQR], mL	1152.5 [336, 2074]	1026.5 [66, 1653]	.06
eGFR, median [IQR], mL/min/1.73m <sup>2</sup>	58.1 [26.9, 92.8]	55.1 [22.2, 87.6]	0.86 .53
Creatinine, median [IQR], mg/dL	[0.59, 1.92]	0.96 [0.60, 2.20]	23 [15, .53
BUN, median [IQR], mg/dL	43]	28 [15, 43.5]	.95

**14日目のCRP値はDEX群で  
有意に低かった**

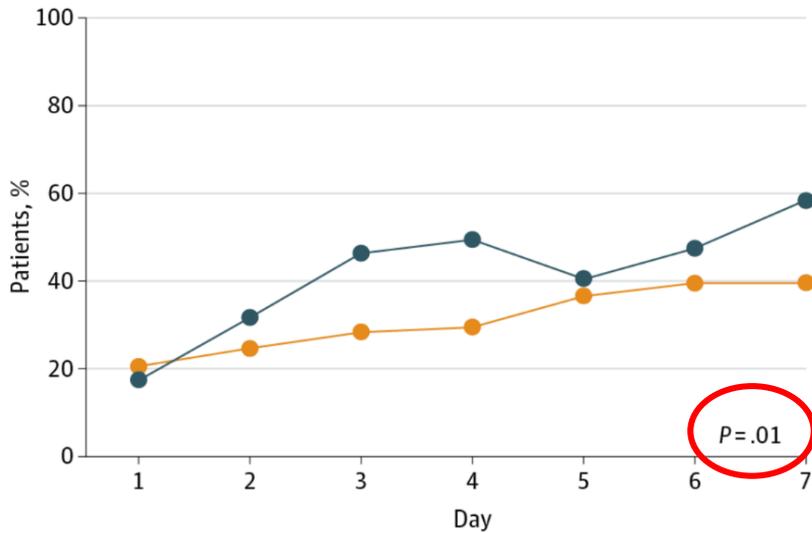
# Subgroup analysis



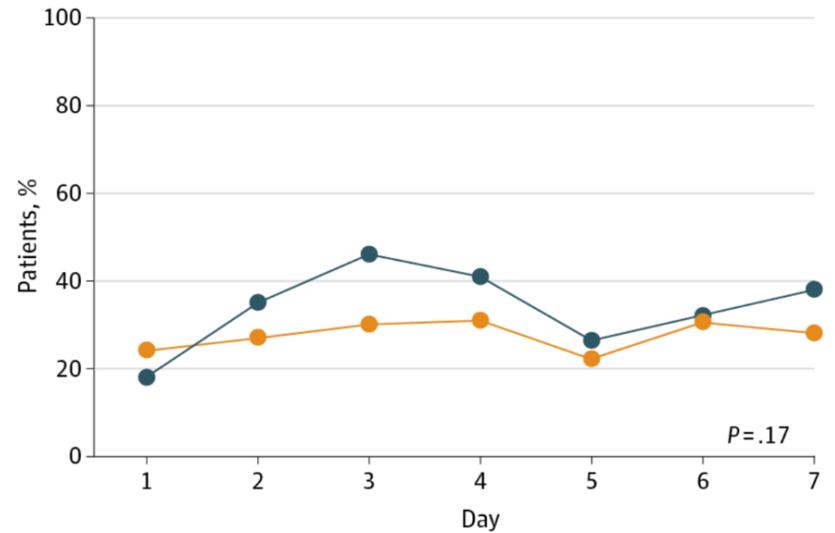
**APACHE II 高値の重症例において DEX群の死亡率が低い**

# Post hoc analysis

**A** Well-controlled sedation



**B** Delirium- and coma-free days



No. of participants

Dexmedetomidine	100	99	87	74	65	53	53
Control	101	98	87	78	72	62	57

Dexmedetomidine	100	99	87	74	65	53	53
Control	101	98	87	78	72	62	57

- Well controlled sedation : DEX群で鎮静コントロール良好
- せん妄や昏睡のない日 : 両群間で有意差なし

# Adverse event

- 有害事象

徐脈：DEX群 7%、コントロール群 2%

ACS：DEX群 1%、コントロール群 1%

その他の有害事象は認めなかった

# 結果のまとめ

- 28日死亡率はDEX群で低い傾向にあった  
特に重症例でその傾向が明らかだった
- 鎮静のコントロールはDEX群が良好であったが  
せん妄や昏睡の頻度は差を認めなかった
- DEX群で徐脈の有害事象が多かった

# 筆者らの考察

- MENDS trialと結果が異なった理由
  - 先行研究はMENDS trialのsubgroup解析だった
  - 本試験はDEXの有無でランダム化している  
(MENDS trialはDEX vs lorazepam)
  - DEX投与量が他国に比べ日本では少ない  
(DESIRE trial : 0.1-0.7 $\mu$ g/kg/hr)  
(MENDS trial : 0.15-1.5 $\mu$ g/kg/hr)
  - 患者背景が異なる  
(本試験参加者は高齢者や軽症例が多い)

# 筆者らの考察

- 統計学的有意差は示せなかったが  
DEXの方が死亡率は低下していた(-8%)
- 
- 試験前の設定としてはunderpowerだが  
臨床的には有益だと判断していいかもしれない

# 筆者らの考察

- せん妄は予後に対する独立した危険因子
  - 先行研究ではMDZに比較してDEXがせん妄を減少させると報告されていた JAMA 2009; 301: 489-499
- 
- しかし今回DEX群でせん妄は減少しなかった
  - 薬剤選択よりもLight sedationなどの系統だった鎮静プロトコルが重要なのではないか

# 筆者らの考察

- 重症例のカテコラミン濃度上昇は有害とされている
- エスモロールが敗血症においてノルアドレナリン需要を低下させ、28日生存率を改善させた  
*JAMA 2013; 310: 1683-1691*
- 健常者へのDEX投与でカテコラミン分泌が減る  
*Anesthesiology 2000; 93: 382-394*



- 敗血症において $\beta$  blockerと同じ機序でDEXは死亡率を改善させるかもしれない

# 筆者らの考察

- 敗血症の定義は変わったが、本研究では mechanical ventilation を要した敗血症を対象としているため、今回の研究成果は新たな敗血症にも適応できるはずである

# Limitation

- Open-labelであり、Outcomeの判断は各医師の判断である
- ※死亡率はhard outcomeであり、鎮静評価などはマニュアル化しているので影響は乏しいだろう
- Sample sizeが小さかった
- 長期予後を調べていない

# Conclusion

- Mechanical Ventilationが必要な敗血症においてDEXの使用は予後を改善させる可能性がある
- 死亡率改善を示すためにはPowerが足りなかったため、さらなる試験が必要である

# 当院の方針

- DEXの有用性が期待される結果であったが、本当にDEXで死亡率が改善するのか？
- 本結果より、敗血症患者に予後改善を目的としてDEXが有用である可能性はあるものの、現在進行中の大規模研究SPICE III Studyのサブ解析が待たれるところである  
<https://www.spicestudy.org/summary>
- よって、敗血症患者にルーチンに使用することは現時点では待たれる