

Journal Club

レミフェンタニルの使用は
人工呼吸器期間を短縮させるか？

2017/10/17

東京女子医科大学 集中治療科

石川 淳哉



Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis

Yibing Zhu^{1†} , Yinhua Wang^{1,3†}, Bin Du^{2*} and Xiuming Xi^{1*}

Crit Care. 2017 Aug 3;21(1):206.

PMID- 28774327 doi: 10.1186/s13054-017-1789-8.



Author details

¹Department of Critical Care Medicine, [Fuxing Hospital](#), Capital Medical University, 20A FuXing Men Wai Da Jie, Xicheng District, [Beijing](#) 100038, China. ²Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, [Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences](#), 1 Shuai Fu Yuan, Beijing 100730, China. ³Department of Critical Care Medicine, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, 73 Jianshe Road, Tangshan 063000, China.

BACKGROUND

remifentanil

Morphine や-fentanil (fentanyl) と同じ **μ -receptor のagonist である。**
従って基本的な効果や副作用も同じである。

異なるのは代謝である。

morphine : 腎代謝であり、腎不全患者ではmorphine-6-glucronide が蓄積する。さらにhistamine release、掻痒、便秘などの副作用もある。

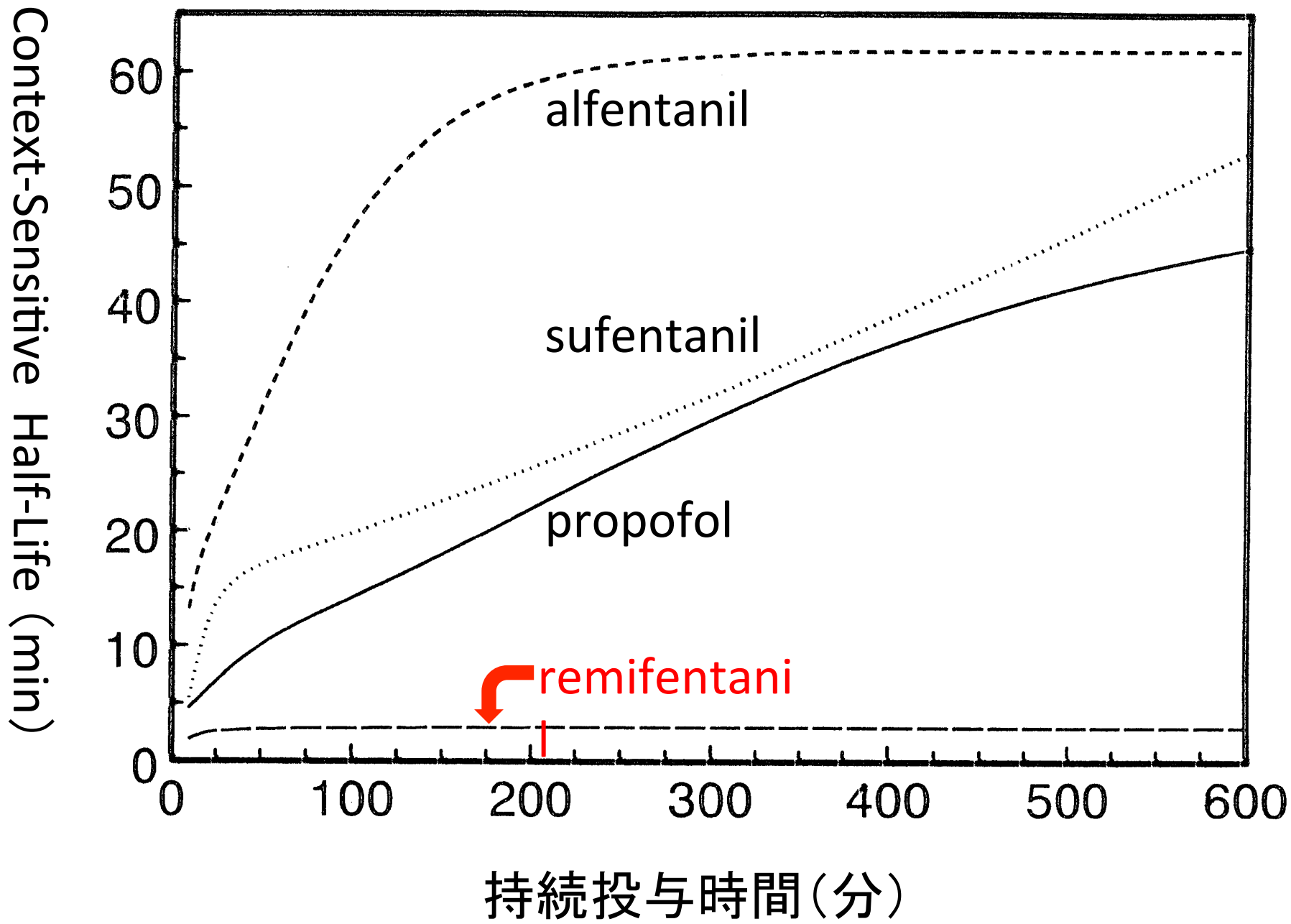
fentanyl :

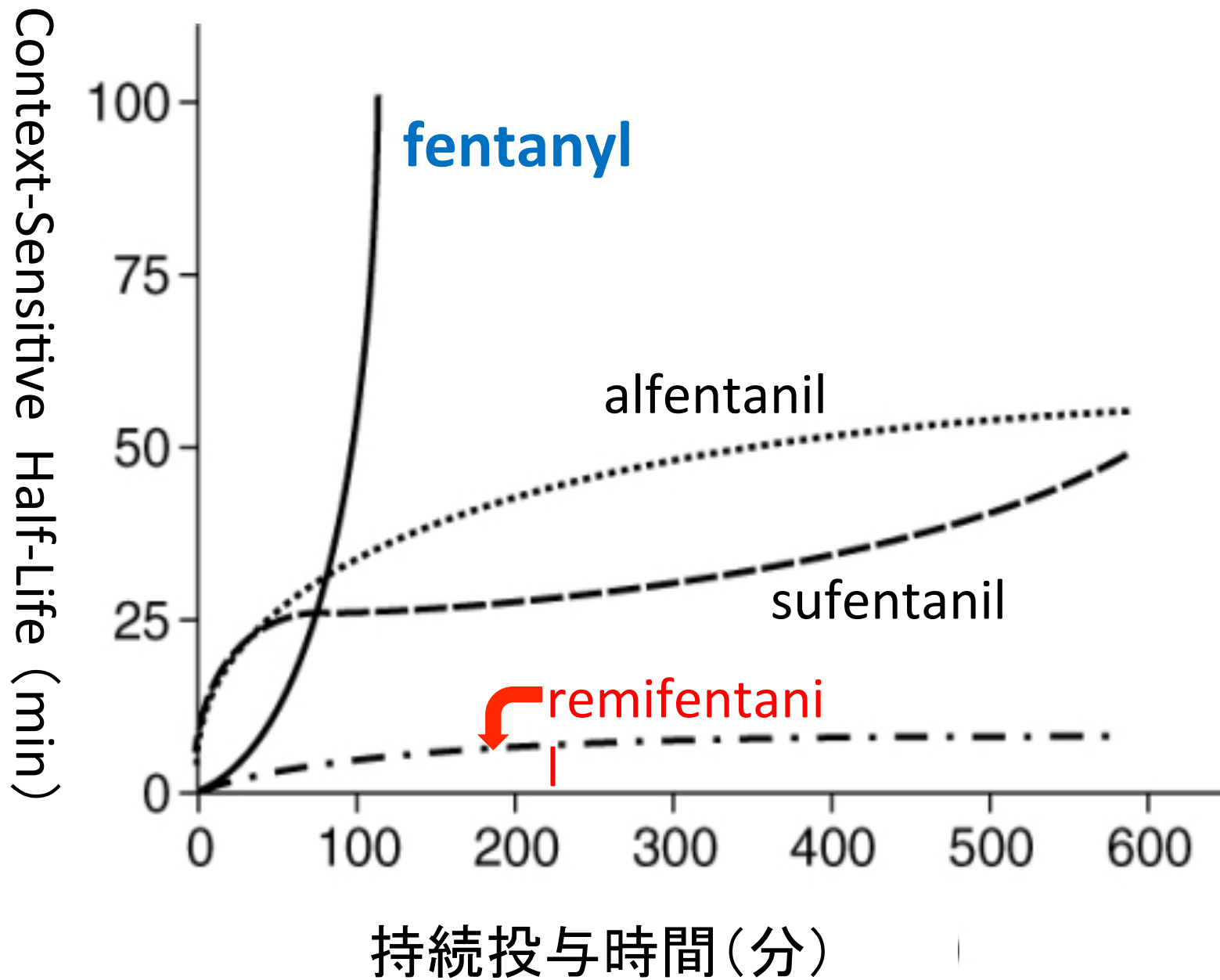
alfentanil: 肝代謝である。持続投与では蓄積し作用が遷延する可能性がある。

sufentanil :

それに対しremifentanil は

1. 非特異的エステラーゼで完全に代謝される。非特異的エステラーゼは人間の細胞内に広く分布している。そのためremifentanilの代謝は**肝機能、腎機能に依存しない。**
2. remifentanil の主要代謝産物は remifentanil acid (RA) であり、remifentanil の1/300 ~ 1/4600 の作用しか持たない。さらにこれは脳内への移行が非常に少ないため呼吸抑制を来たしにくい
3. **onset、offset とともに非常に早い。**terminal half-life は10-20 分、context-sensitive half-life は 3-4分である。





このような、remifentanilの特徴から、鎮痛薬としてremifentanilを用いれば、weaningにかかる時間、抜管までの時間が短縮され、その結果人工呼吸期間、ICU滞在期間が短くなり、コストも軽減することが期待される。

全身麻酔用鎮痛剤

劇薬
麻薬
処方箋医薬品*

Ultiva® Intravenous
静注用レミフェンタニル塩酸塩

* 注意－医師等の処方箋により使用すること

アルチバ® 静注用2mg
アルチバ® 静注用5mg

	2mg	5mg
承認番号	21800AMY10132000	21800AMY10133000
薬価収載	2006年12月	2006年12月
販売開始	2007年 1月	2007年 1月
国際誕生	1996年 5月	1996年 5月
※ 効能追加	2016年 8月	2016年 8月
※※ 再審査結果	2016年 9月	2016年 9月

※【効 能・効 果】

成人：全身麻酔の導入及び維持における鎮痛

小児：全身麻酔の維持における鎮痛

【用 法・用 量】

導入：0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$

維持：0.25 ～ 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ （成人）



【薬価】

アルチバTM静注 用 2mg: **2566円** (ヤンセンファーマ)

レミフェンタニルTM静注 用 2mg: **1114円** (第一三共)

フェンタニルTM注射液 0.5 mg: 993 円 (ヤンセンファーマ)

モルヒネ塩酸塩TM注射液 10mg: 299 円 (第一三共)



Anesthesiology.
2004 Sep;101(3):640–6.
PMID– 15329588

Remifentanyl versus Morphine Analgesia and Sedation for Mechanically Ventilated Critically Ill Patients

A Randomized Double Blind Study

Ashraf A. Dahaba, M.D., M.Sc., Ph.D.,* Tanja Grabner, M.D.,† Peter H. Rehak, Ph.D.,|| Werner F. List, M.D.,‡
Helfried Metzler, M.D.§

* Associate Professor, † Fellow Researcher, ‡ Professor, § Professor and Chairman, Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Graz University, Austria. ||Professor and Chairman, Department of Surgery, Biomedical Engineering and Computing Unit, Graz University, Austria.

P	術後人工呼吸を要する9歳以上の患者 *
I	鎮痛薬としてremifentanil を用いる
C	鎮痛薬として morphine を用いる
O	SAS 4 が維持できる時間の割合はremifentanil の方が長い

- * ● 9歳以上の整形外科または一般外科の術後患者
 ● 挿管のままICUに入室し、short-term or medium-term mechanical ventilation を要すると予想される。

Remifentanil またはmorphineからなる試験薬(double blind)を6mL/hで投与開始する。
 6mL/hだとremifentanil は0.15 μ g /kg/min、morphineは0.75 μ g/kg/minに相当する。
 SAS (Sedation-Agitation Scale)が4になるように流量を調節する。
 8mL/hを超えるときはmidazolamを併用する。

Table 2. Mean Percentage Hours of Sedation Agitation Scale and Pain Intensity Scale and Durations of the Study Phases

	Remifentanil	Morphine	<i>P</i> value
Mean % hours			
SAS 4	78.3 ± 6.2	66.5 ± 8.5	0.0427
SAS 3	18.0 ± 5.3	30.8 ± 5.5	0.0396
SAS 2	0.5 ± 0.4	0	0.1735
SAS 5	3.2 ± 2.1	2.7 ± 2.3	0.8154
PI 1	91.5 ± 2.6	92.6 ± 2.8	0.7586
PI 2	4.1 ± 4.1	0	0.1377
PI 3	4.4 ± 2.3	7.4 ± 4.1	0.2071
Duration of study phases			
Duration of mechanical ventilation (h)	14.1 ± 2.8	18.1 ± 3.4	0.0433
Extubation time (min)	17 ± 6	73 ± 7	0.0149
ICU discharge time (h)	20.7 ± 3.7	41.7 ± 8.6	0.0136

Duration of mechanical ventilation: 試験薬投与開始から終了までの時間(時間)

Extubation time: 試験薬投与終了から抜管までの時間(分)

ICU discharge time: 抜管から退室までの時間(時間)



REVIEW ARTICLE

Use of remifentanyl as a sedative agent in critically ill adult patients: a meta-analysis

J. A. Tan¹ and K. M. Ho^{2,3}

1 Resident Medical Officer, 2 Staff Specialist, Department of Intensive Care Medicine, Royal Perth Hospital,

3 Clinical Associate Professor, School of Population Health, University of Western Australia, Perth, Australia



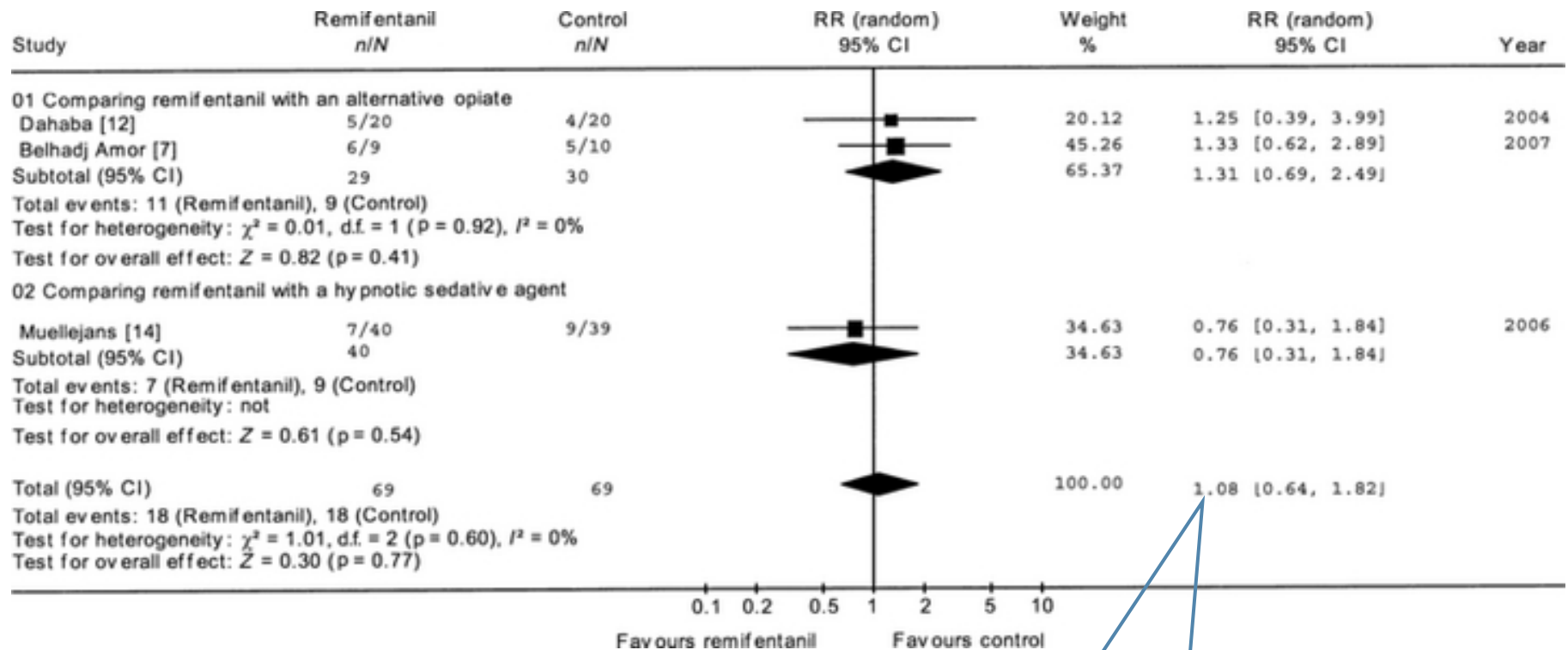
Anaesthesia. 2009 Dec;64(12):1342–52.

doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.06129.x. PMID- 19849681

P	18歳以上のcritically ill adults
I	鎮痛薬としてremifentanil を用いる
C	sufentanil, alfentanil, fentanyl, morphine midazolam, propofol
O	agitationを起こす患者が少ない

Secondary outcome: 病院内死亡、rescue sedative agent を要しなかった患者の割合、
鎮静薬を中止してから抜管までの時間、ICU滞在時間

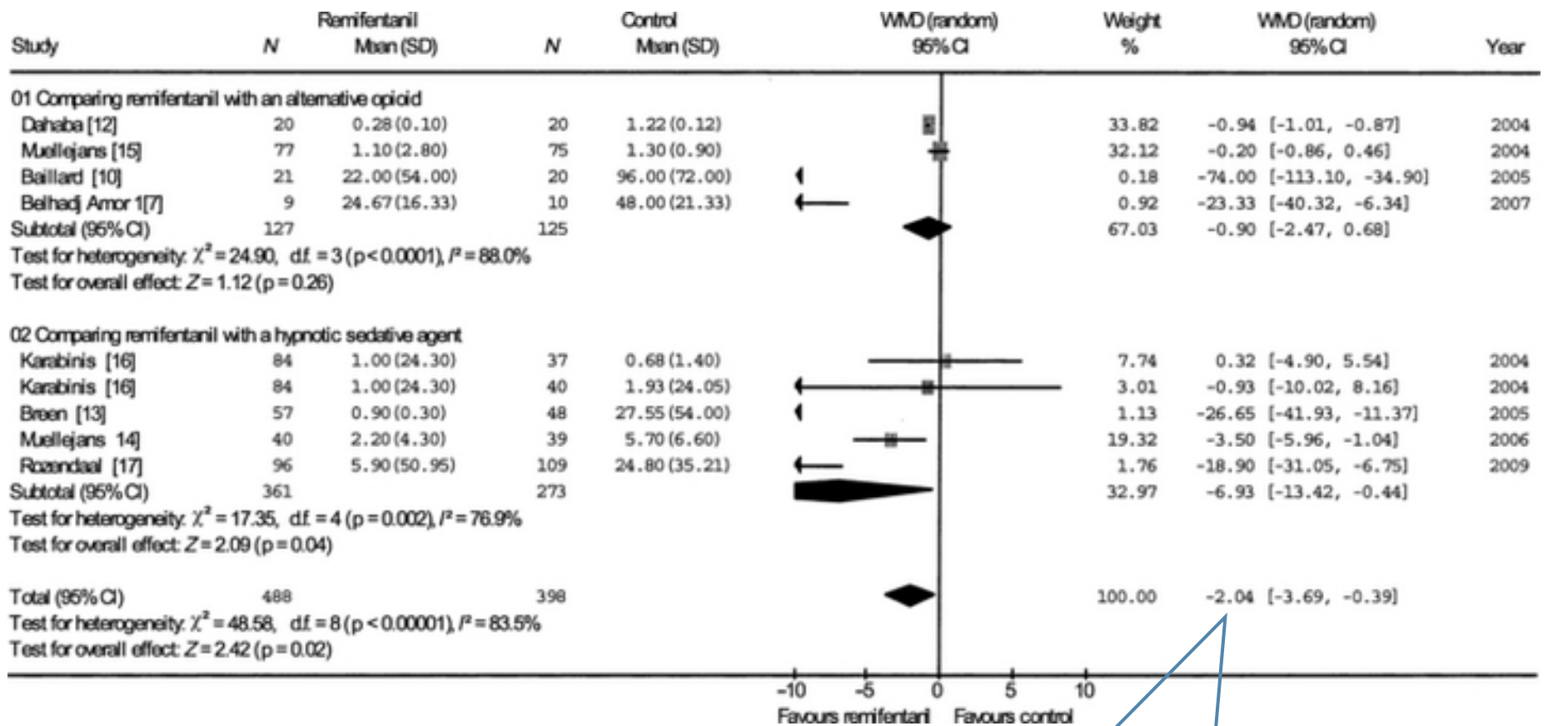
Primary endpoint



Proportion of patients with agitation during the use of study drug

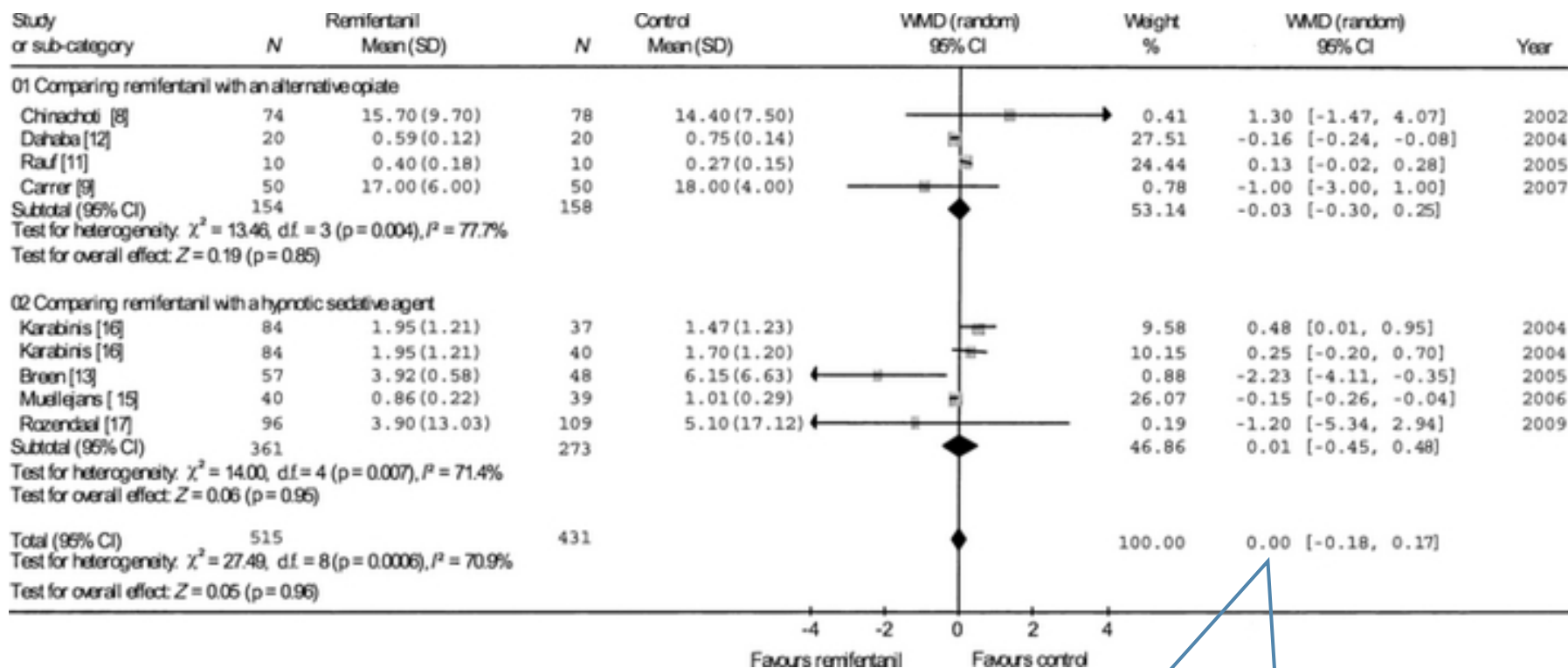
RR 1.08 (0.64, 1.82)

Fig.6 Effect of remifentanyl on time to extubation after cessation of sedation



-2.04 h (-3.69, -0.39)
(Weighted Mean Difference)

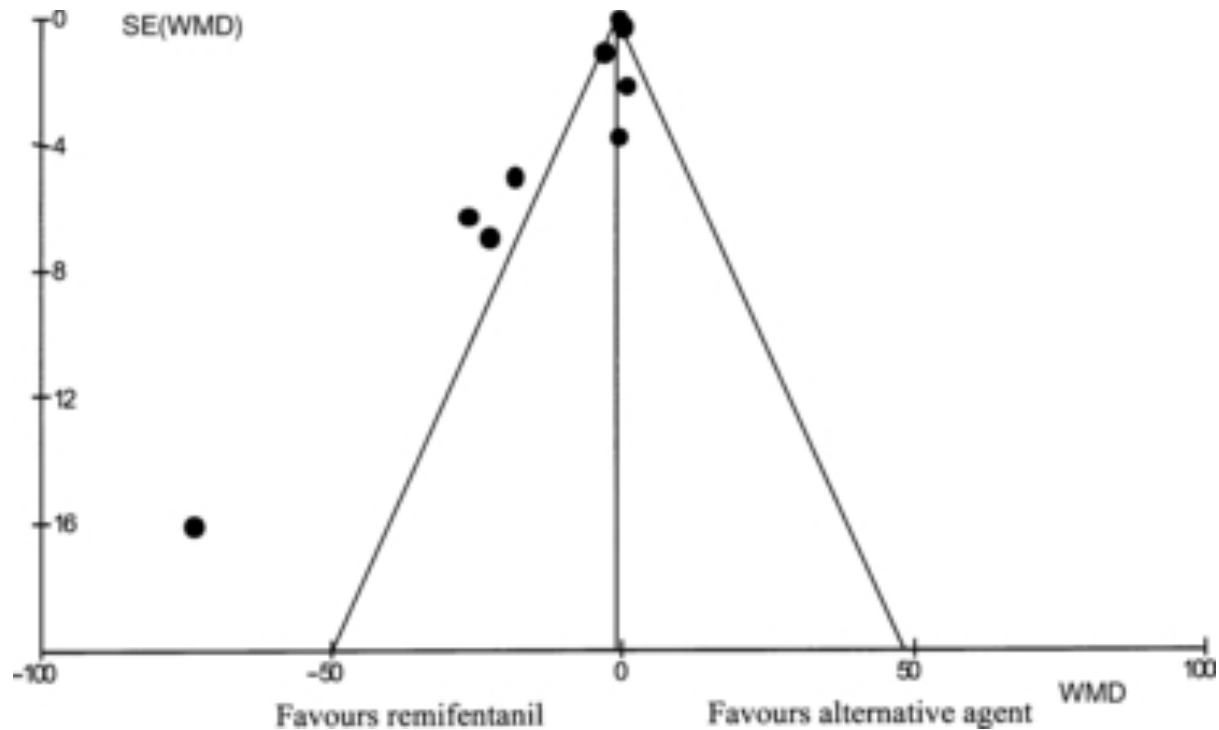
Fig.3 Effect of remifentanyl on duration of mechanical ventilation



0 days (-0.18, 0.17)

(Weighted Mean Difference)

Fig.8 Funnel plot using time to extubation as an endpoint. The plot suggests the presence of publication bias.



RESEARCH

Open Access

Cost-consequence analysis of remifentanil-based analgo-sedation vs. conventional analgesia and sedation for patients on mechanical ventilation in the Netherlands

Maiwenn J Al^{1*}, Leona Hakkaart¹, Siok Swan Tan¹, Jan Bakker²

PMID- 21040558

Ulti SAFE[16] study のデータを用いたsimulation model 作成し、remifentanil を用いたほうがICUのoverall costが減少したと報告。

16. Remifentanil-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands.

Rozendaal FW et al. *Intensive Care Med* 2009 Feb; 35(2):291-8 PMID 18949456

A Comparison of Fentanyl, Sufentanil, and Remifentanyl for Fast-Track Cardiac Anesthesia [12]

Milo Engoren, MD*, Glenn Luther, CRNA, MSA*, and Nancy Fenn-Buderer, MST†

Departments of *Anesthesiology and †Research, St. Vincent Mercy Medical Center, Toledo, Ohio



Anesth Analg. 2001 Oct;93(4):859–64. PMID– 11574346

心臓手術患者90人を、麻酔に用いる鎮痛薬をfentanyl, sufentanil, remifentanyl のうちどれにするかで3群に分けて比較した。

fentanyl, sufentanil: 術中のみ、必要に応じbolusで投与する。

Remifentanyl: 術中から持続で投与する。ICUに入った時点で0.025～0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に減らし、さらにその15～30分後にKetorolac と morphine を投与した上で中止する。

術後の鎮痛はいずれのgroup もketorolac とmorphineで行う。

Table 3. 改変

	Fentanyl	Sufentanil	Remifentanil	<i>P</i>
人工呼吸時間 (時間)	2.78 (1.9-6.68)	4.75 (3.67-6.37)	3.90 (2.03-6.25)	0.4
痛み#(抜管後30分)	10 (4-35)	15 (3.5-50)	25 (8-40)	0.5
痛み#(翌朝6:30)	20 (3-37.5)	10 (3-40)	25 (4-40)	0.7
ICU滞在期間(時間)	18.8 (10.1-25.7)	19.8 (14.2-22.6)	21.5 (11.3-23.7)	0.5
入院期間(日)	5 (4-6)	5 (4-7.5)	5 (4-7)	0.6
入院コスト(\$)	7841(4958-9482)	5943 (4394-8658)	6286 (4546-7819)	0.3
Opioid のコスト(\$) [†]	1.29 (1.29-1.29)	15.00 (15.00-15.00)	78.35(48.04-104.14)	< 0.001
麻酔薬のコスト(\$) [‡]	43.33 (39.36-56.48)	51.41 (48.72-57.14)	140.54 (113.54-179.29)	< 0.01

Median (interquartile range)

† : fentanyl vs (sufentanil and remifentanil) and sufentanil vs remifentanil

‡ : remifentanil vs (fentanyl and sufentanil)($p < 0.001$), and fentanyl vs sufentanil ($p = 0.01$)

: Pain : 0 as no pain and 100 as pain as bad it could be

Remifentanil 使用に伴うコスト評価は複雑で難しい。

- 人工呼吸期間、ICU滞在期間などが短縮すると、コストは下がるかもしれないが、それを達成させる短時間作用型の薬は高価である。
- Morphine withdrawal-associated immunosuppression と remifentanil discontinuation はICU-acquired infection の独立した危険因子であることが知られている。
- 過剰な鎮痛は院内肺炎、譫妄、精神疾患の発生と関連している。

2009 年のmeta-analysis 以降も新たな研究がされているので、remifentanil の有用性と安全性と再評価し、知見をupdateするためにmeta-analysisを行うこととした。



Could remifentanyl reduce duration of mechanical ventilation in comparison with other opioids for mechanically ventilated patients? A systematic review and meta-analysis

Yibing Zhu^{1†} , Yinhua Wang^{1,3†}, Bin Du^{2*} and Xiuming Xi^{1*}

Crit Care. 2017 Aug 3;21(1):206.

PMID- 28774327 doi: 10.1186/s13054-017-1789-8.



Author details

¹Department of Critical Care Medicine, [Fuxing Hospital](#), Capital Medical University, 20A FuXing Men Wai Da Jie, Xicheng District, [Beijing](#) 100038, China. ²Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, [Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences](#), 1 Shuai Fu Yuan, Beijing 100730, China. ³Department of Critical Care Medicine, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, 73 Jianshe Road, Tangshan 063000, China.

METHOD

Search strategy and selection criteria

DATA BASES : PubMed, Embase, Cochrane Library, SinoMed

出版された期間: 2001年～2016年12月

検索式: 次のスライド

Inclusion Criteria :

- (1) 18歳以上の人工呼吸を受けている患者が対象となっている
- (2) RCTである。
- (3) 「remifentanilのみ」 or 「remifentanil + 鎮静薬」が使われている。
- (4) Outcome の中に少なくとも以下のうち一つ以上が含まれている。
人工呼吸期間、鎮静終了から抜管までの時間、ICU滞在期間、入院期間
costs、agitation, delirium, 悪心嘔吐のあった患者の割合、死亡率

(言語の制限はしない)

exclusion:

- (1) remifentanil vs [「他のopoid」or (「他のopoid」+ 鎮静薬)] という比較になっていないもの
- (2) 抄録だけのものや会議録

検索式

PubMed Search strategy

1#(((((((((((critical care[Title/Abstract]) OR ICU[Title/Abstract]) OR intensive care[Title/Abstract]) OR critical ill[Title/Abstract]) OR critical illness[Title/Abstract]) OR critically ill[Title/Abstract])) OR (((("Intensive Care Units"[Mesh]) OR "Critical Care"[Mesh]) OR "Critical Illness"[Mesh]))) OR mechanical ventilation[Title/Abstract]) OR mechanically ventilated[Title/Abstract]) OR ventilation[Title/Abstract]

2#remifentanil[Title/Abstract]

3# 1# and 2#

Data extraction and quality assessment

2人の reviewer (ZYG と WYH) が別々に文献の質を評価し、modified Jadad scaleに基づき rating する。

意見が分かれたときは合意するまで話しあう。合意しないときは XXM と DB を含む consulting group が調停する。

Outcome and statistical analysis

Primary endpoint は人工呼吸期間である。

以下のsubgroup analysis を行う。

remifentanil		VS	その他のopioid			
remifentanil	+	鎮静薬A	VS	その他のopioid	+	鎮静薬B
remifentanil	±	鎮静薬A	VS	fentanyl	±	鎮静薬B
remifentanil	±	鎮静薬A	VS	morphine	±	鎮静薬B
remifentanil	±	鎮静薬A	VS	sufentanil	±	鎮静薬B

Secondary endpoint

- (1) 鎮静終了から抜管までの時間
- (2) ICU滞在期間
- (3) 入院期間
- (4) Costs
- (5) 死亡率
- (6) Agitationをきたした患者の割合

Inverse variance random-effects model

研究が10個以上あった場合には funnel plots を描いて publication bias を評価する。

RESULT

Study selection

PubMed, Embase, Cochrane Libray, SinoMed

検索式でスクリーニング

585 文献

タイトルと抄録でスクリーニング

49 文献

full text を入手

Inclusion Criteria

23 文献

19 : 英語
2 : フランス語
1 : 中国語
1 : タイ語

Study characteristics and quality

総患者数は 1905 人

文献ごとの患者数は20人～205人

$$(23-5)/23 \times 100 = 78.2 \%$$

Modified Jadad Score

Table 2 Quality assessment of included RCTs

Study ID	Randomization	Concealment of allocation	Double blinding	Withdraws and dropouts	Modified Jadad score	Quality assessment
Al et al. [11]	2	0	0	0	2	Low
Rozendaal et al. [16]	2	0	0	0	2	Low
Spies et al. [13]	2	2	2	1	<u>7</u>	High
Liu et al. [20]	2	0	0	0	2	Low
Khanykin et al. [36]	2	0	0	1	3	Low
Bhavsar et al. [21]	2	0	0	0	2	Low
Engoren et al. [12]	2	0	0	0	2	Low
Muellejans et al. [22]	1	0	0	1	2	Low
Muellejans et al. [23]	1	0	1	1	3	Low
Karabinis et al. [24]	1	0	0	0	1	Low
Baillard et al. [25]	2	0	1	0	3	Low
Dahaba et al. [1]	2	2	2	1	<u>7</u>	High
Breen et al. [26]	1	0	0	0	1	Low
Belhadj Amor et al. [27]	2	0	2	0	4	Low
Carrer et al. [28]	1	0	0	0	1	Low
Gerlach et al. [29]	2	2	0	0	<u>4</u>	High
Guggenherger et al. [30]	2	0	0	1	3	Low
Knapik et al. [31]	1	0	0	0	1	Low
Maddali et al. [32]	2	0	0	1	3	Low
Myles et al. [19]	2	0	2	1	<u>5</u>	High
Winterhalter et al. [33]	2	2	2	0	<u>6</u>	High
Bedirli et al. [34]	2	0	0	0	2	Low
Chinachoti et al. [35]	2	0	1	0	3	Low
	(0-2)	(0-2)	(0-2)	(0-1)		

Table 1 Characteristics of included studies (抜粋)

Study ID	Journal	Year	～	Setting	Post-surgical patients	～ sedative	Aim	Outcomes
.....								
Khanykin et al.	The Heart Surg Forum	2013		ICU	100%	None	NR	ICU-LOS,
Bhavsar et al.	Anaesthesia	2016		ICU	100%	None	VAS 3-4	Duration of mechanical ventilation,
Engoren et al.	Anesthesia & Analgesia	2001		ICU	100%	None	NR	Duration of mechanical ventilation,
Muellejans et al.	Crit Care	2006		ICU	100%	None	VAS<4	Delirium, time to extubation,
.....								

23文献のうち“post-surgical patients 100%”が14文献、90%以上を含めると16文献(69.6%)が術後患者を対象とした研究である。上記の最初の3文献は心臓術後(fast-track)であり、入室後すぐに鎮静・鎮痛を切って抜管に向かっていると思われる。

Outcomes

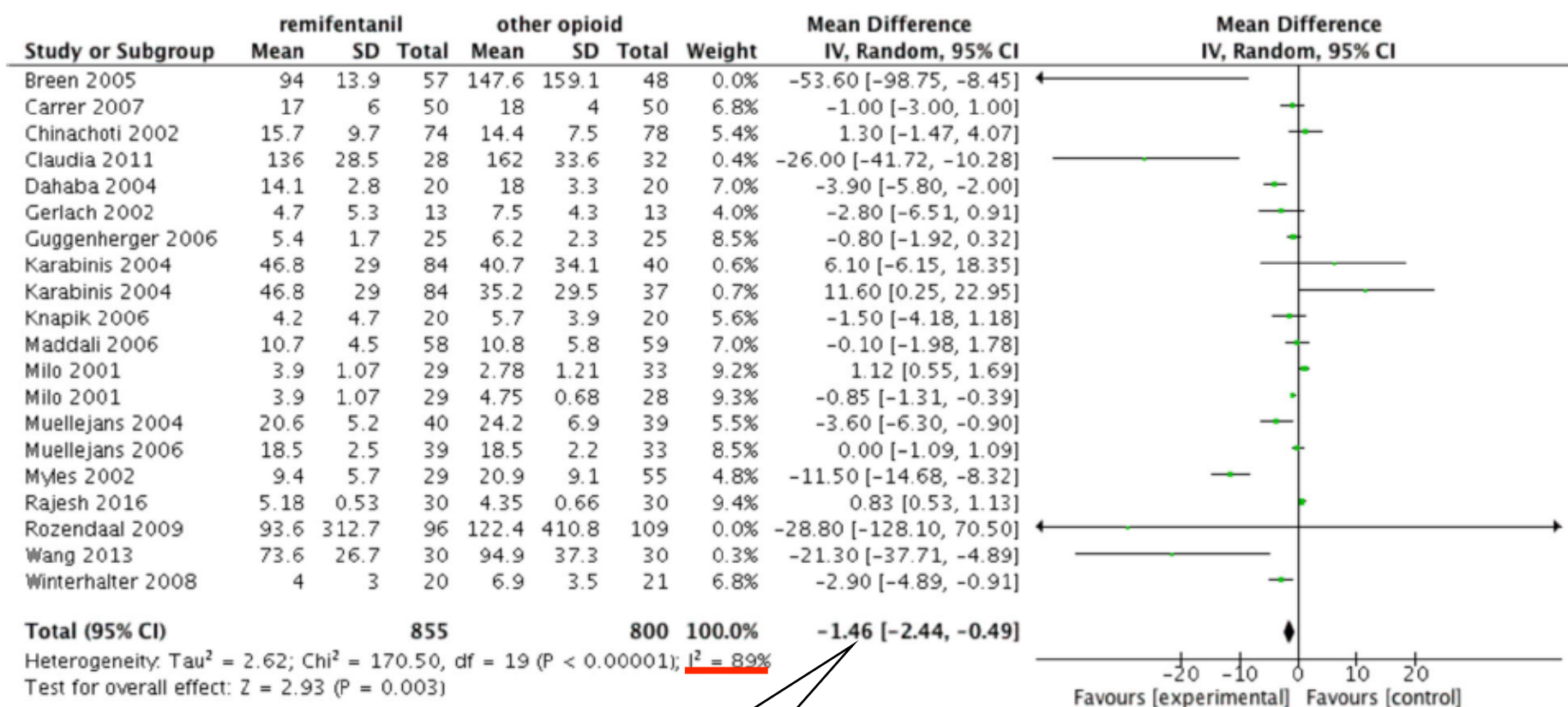


Fig. 2 Primary outcome. Remifentanyl was associated with a reduction in duration of mechanical ventilation

-1.46 [-2.44, -0.49]

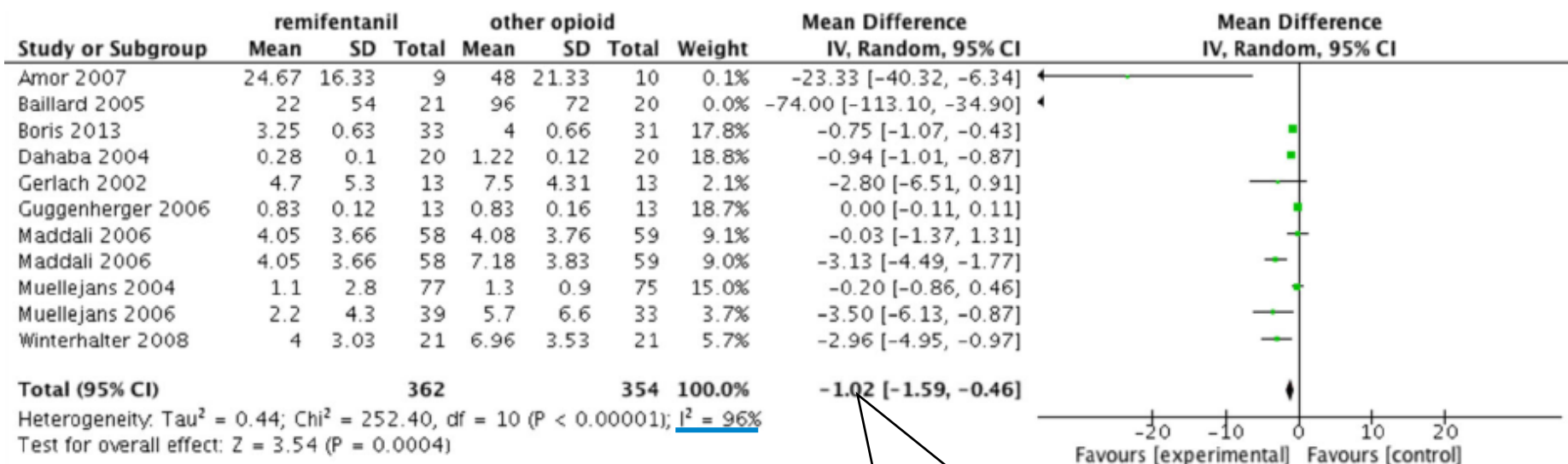


Fig.3 a : Time to extubation after cessation

-1.02 [-1.59, -0.46]

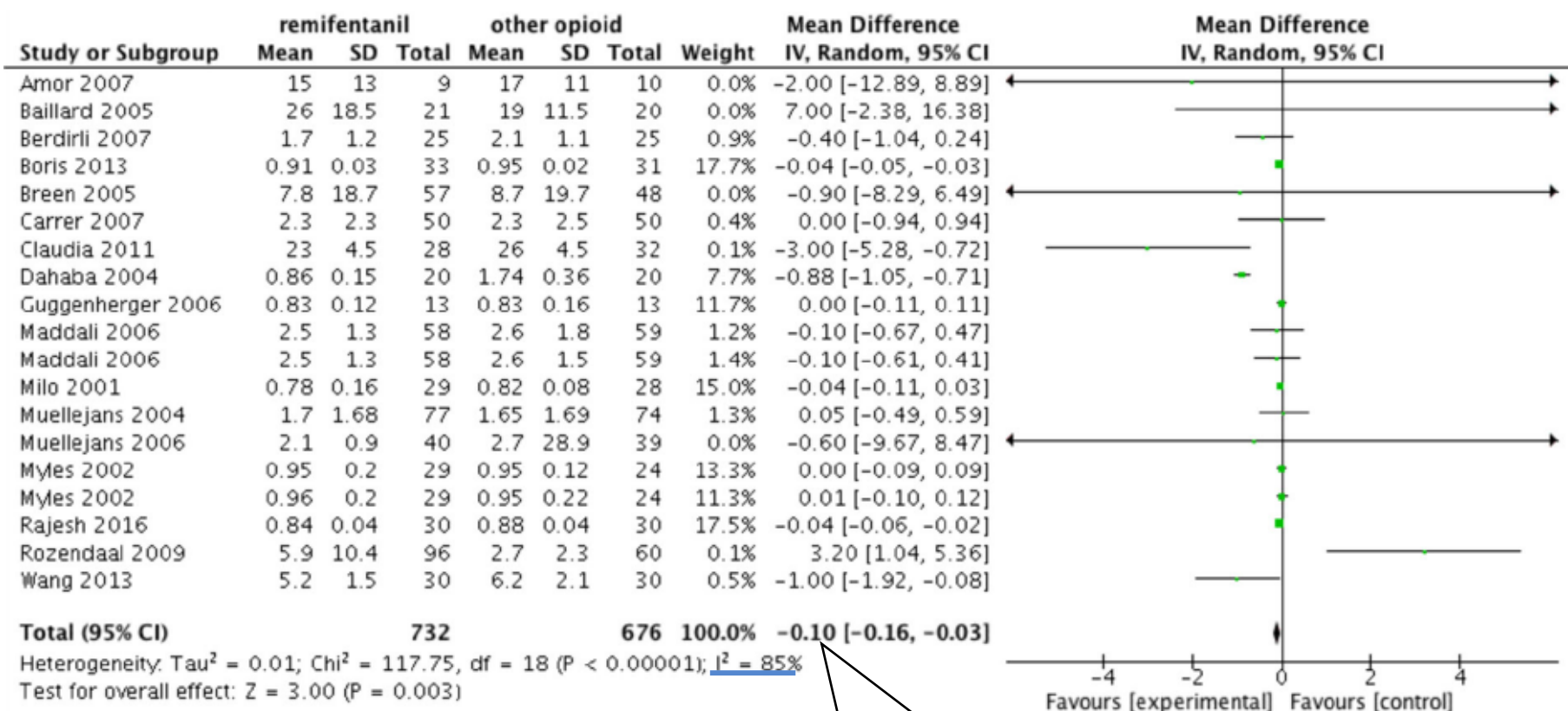


Fig. 3 : ICU 滞在期間(日)

-0.10 [-0.16, -0.03]

Primary endpoint のまとめ (Table 3 抜粋)

outcome		文献数	患者数	Weighted mean difference (95%信頼区間)	I ² (%)
❀人工呼吸期間(時間)		18	1655	<u>-1.46 (-2.44 to -0.49)</u>	89
Subgroup analysis	鎮痛薬のみ	4	291	0.14 (-0.79 to 1.07)	91
	❀鎮痛薬＋鎮静薬	4	1364	<u>-2.99 (-5.09 to -0.89)</u>	84
	❀remifentanil vs fentanyl	8	624	<u>-3.85 (-7.39 to -0.31)</u>	93
	remifentanil vs morphine	4	416	-0.98 (-3.81 to 1.85)	74
	remifentanil vs sufentanil	5	233	-0.58 (-1.78 to 0.62)	91

Subgroup analysis

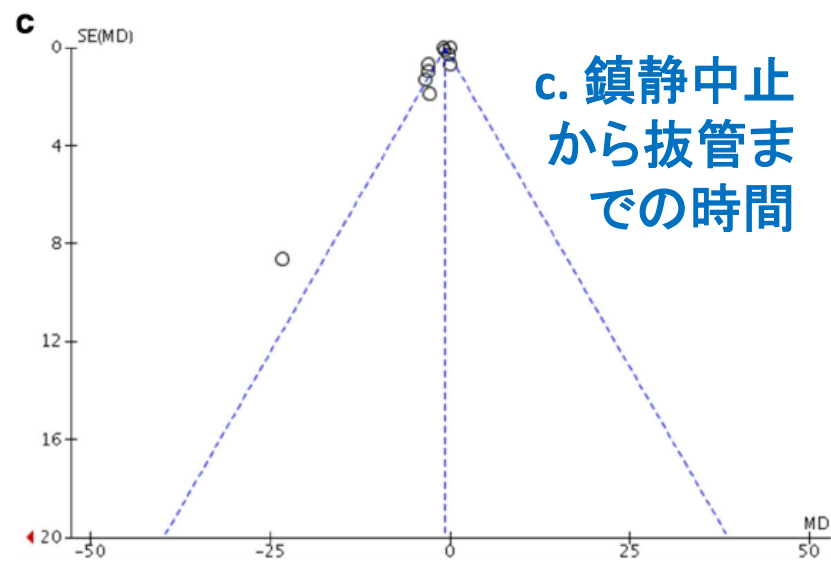
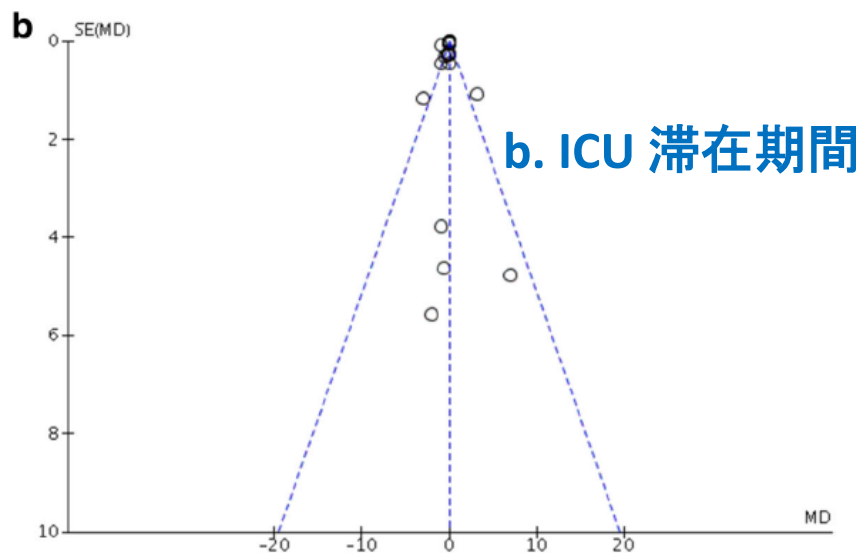
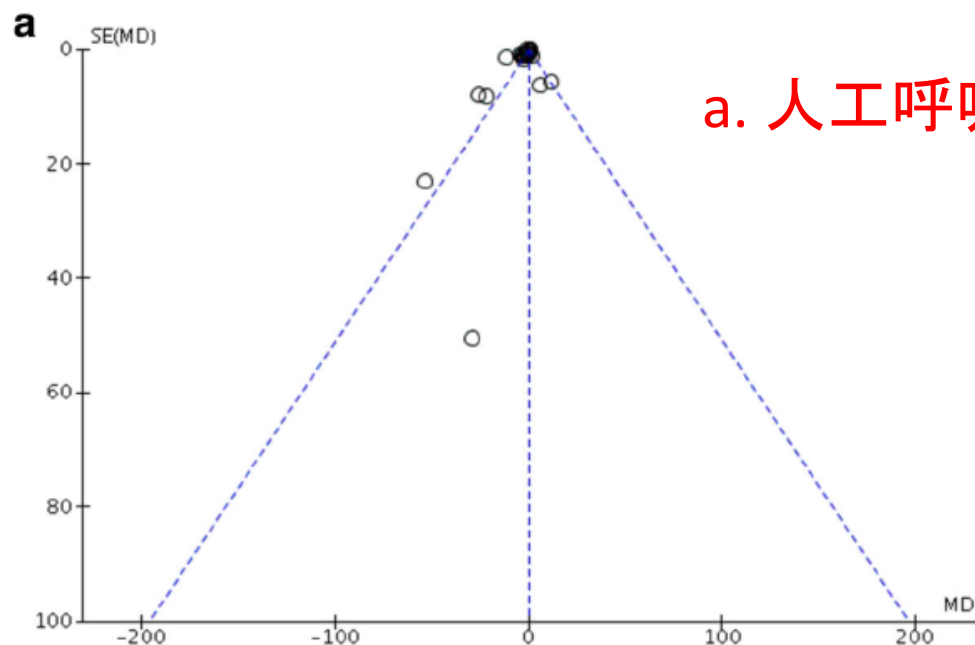
remifentanil		VS	その他のopioid	
remifentanil	+	鎮静薬A	VS	その他のopioid + 鎮静薬B
remifentanil	±	鎮静薬A	VS	fentanyl ± 鎮静薬B
remifentanil	±	鎮静薬A	VS	morphine ± 鎮静薬B
remifentanil	±	鎮静薬A	VS	sufentanil ± 鎮静薬B

Secondary endpoint のまとめ (Table 3 抜

表 3)

outcome	文献数	患者数	Weighted mean difference (95%信頼区間)	I ² (%)
❁鎮静終了から抜管までの時間	10	716	<u>-1.02 (-1.59 to -0.46)</u>	96
❁ICU滞在時間(日)	17	1408	<u>-0.10 (-0.16 to -0.33)</u>	85
入院期間(日)	9	507	-0.05 (-0.25 to 0.15)	88
費用(\$)	4	437	-709.71 (-1590.98 to 171.55)	88
死亡患者数	10	260	-0.64 (-1.33 to 0.06)	87
agitationのあった患者数	3	184	-0.71 (-1.80 to 0.37)	93

Assessment of publication bias (Fig.4)



DISCUSSION

I Positive な結果について

- 人工呼吸期間 ↓
鎮静を止めてから抜管までの時間 ↓
ICU滞在期間 ↓

人工呼吸期間短縮は fentanyl と比較した場合で最も顕著であった (-3.85時間)。

onset と offset が早い。

Context-sensitive half-lifeが持続投与時間の影響を受けない。

代謝が腎機能、肝機能に依存しない。

以下のような状況ではfentanylに取って代わりうる。

腎機能障害ある場合

頻回に覚醒させて意識レベルを確認する必要がある場合

しかし以下の理由からこれらの結果の解釈には注意が必要である。

- ①
- 人工呼吸期間の短縮は1.5時間(-1.46時間)、
 - 鎮静中止から抜管まで時間の短縮は 1時間(-1.02時間)、
 - ICU滞在期間の短縮は 0.1 日(-0.10日)

いずれもわずかものであり、臨床に与える影響は大きくないかもしれない。

しかしそれでも以下のような状況ではやはりremifentanilは有用であろう。

- 臓器不全があり他のopioidでは効果が遷延してしまう場合
- 脳神経外科手術(後)や頭部外傷で、神経学的診察が必須の場合

しかし以下の理由からこれらの結果の解釈には注意が必要である。

- ② 研究ごとに対象疾患、鎮痛薬、鎮静プロコールが大きく違うため、文献間に大きな heterogeneityが存在する。これらが共通なgroupごとにsubgroup analysisを行ったがそれらの間でも I^2 は70%を切ることはなかった。
- ③ 3つの funnel plots ではいずれもpublication biasの存在が示唆された。それは、いくつかの研究がremifentanylを製造している製薬会社から資金を供給されて行われたことと関係しているかもしれない。

II Negative な結果について

以下のものでは、他のopioid に対するremifentanilの有用性は示されなかった。

入院期間、Costs、死亡率、agitation

人工呼吸期間のsubgroup analysis;

鎮痛薬のみ

対照 opioid: sufentanil morphine



remifentanil も、ここで使った他のopioidも、結局作用機序 (μ receptor agonist) 等と同じ

しかし以下の理由からこの結果の解釈には注意が必要である。

- ① sample 数が小さく、heterogeneity が高度である。特に死亡率に関しては、この集団の死亡率は低いため、死亡率で差を出すのにはsample 数が少なすぎる (power不足)。
- ② 鎮静薬を併用していること、さらにその鎮静薬の種類や運用の protocol が研究毎に異なるため、opioidのみの効果を検出するのが難しい。
- ③ 入院期間や costsは病気の重症度に依存しており、鎮静薬の種類ごときでは影響を受けないのかもしれない。costs を評価している研究は4つだけであり、それらの研究のAPACHE II の平均はは 20.1 ~46 と大きな幅がある。Costs が-1590.98 to 171.55 \$ と大きくばらついているのは主にこのためであると考えられる。Costsに関してはさらに研究が必要であろう。

III この meta-analysis の売り(strengths)

- Structured search strategy
Retrieval of all identified studies
Large sample size

Primary endpoint である人工呼吸期間の検討には18個のRCTを用いた。前回のmeta-analysis [9]はわずか4個であった。この点からわれわれの結果は前回のmeta-analysisの結果より、より確かなものであると信ずる。

IV. limitation

- ①併用する鎮静薬が研究毎に異なるため、その影響を評価することが難しかった。
- ②Clinical heterogeneity と statistical heterogeneity がどちらも高度であった。また用いられた研究23個のうち18個(78%)で、modified Jadad score がlow であった。
- ③ publication bias を除くことができなかった。つまりnegative study が公表されていない可能性があり、効果を過大評価しているかもしれない。

個人的見解

- ◆ Clinical, statistical どちらのheterogeneity も高度である。
- ◆ Outcome の差はわずかであり、臨床的な有用性は限定的である(トータルのコストにも影響は大きくないようである)。
- ◆ 術後患者に偏りすぎている。

このmeta-analysis からは、remifentanilがICUの鎮痛に必ずしも必要であるとは言い難いようである。しかし、実際その切れの良さは印象的であり、使ってよいなら絶対使ってしまうと思う。