

JHOSPITALIST network

デクスメデトミジンによる 鎮静は人工呼吸器管理下の 重症患者の死亡率を改善するか？

2020年7月20日

高槻病院 総合内科

作成：丹羽 諒太郎

監修：濱田 治

症例提示

- 70歳男性が発熱, 腹痛で救急搬送された.
- 胆管炎による敗血症と診断した. 輸液により血行動態は安定化したが, 意識障害と繰り返す嘔吐あり.
- 確実な気道確保目的に挿管した. 緊急ERCPで胆道ドレナージ施行後にICUへ入院した.

症例提示

- 指導医より
「挿管管理を開始した後の
鎮静薬は何を使うの？」と質問された.
- デクスメトミジンはせん妄を起こしにくくて良いと聞いたことがあるが、プロポフォール、ミダゾラムなどと比べてどう違うのか、正直分からない.
- でも選ぶなら予後が一番良いものを使いたい.

Clinical Question

挿管管理を行う患者において、
一番予後を改善する鎮静薬はどれか？

日本のガイドライン

CQ15：人工呼吸管理中の成人患者の鎮静には，ベンゾジアゼピン系鎮静薬よりも非ベンゾジアゼピン系鎮静薬を使用すべきか？

A15：人工呼吸管理中の成人患者に鎮静薬を投与する場合には，ベンゾジアゼピン系鎮静薬よりも非ベンゾジアゼピン系鎮静薬を優先的に使用することを提案する（+2C）。

PADISガイドライン2018

Recommendation: We suggest using either propofol or dexmedetomidine over benzodiazepines for sedation in critically ill, mechanically ventilated adults (conditional recommendation, low quality of evidence).

**人工呼吸器管理された重症患者の鎮静は
ベンゾジアゼピン系よりも
プロポフォールもしくはデクスメトミジンを推奨する。**

Crit Care Med 2018; 46(9):e825-e873.

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化

P	挿管管理を行う患者
I	デクスメデトミジンによる鎮静
C	デクスメデトミジン以外による鎮静
O	死亡率を改善するか

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

論文の検索

PubMed Clinical Queries

Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use [PubMed](#) directly.

Clinical Study Categories

Category:

Scope:

Results: 5 of 104

Body Mass Index and Mortality in Subjects With ARDS: Post-hoc Analysis of the OSCILLATE Trial.

Tlayjeh H, Arabi YM, Ferguson ND, Zhou Q, Lamontagne F, Arroliga A, Danesh V, Dominguez-Cherit G, Jimenez E, Mullaly A, et al. *Respir Care*. 2019 Sep; 64(9):1042-1048. Epub 2019 May 28.

Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome.

National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network., Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, et al. *N Engl J Med*. 2019 May 23; 380(21):1997-2006. Epub 2019 May 19.

Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients.

Shehabi Y, Howe BD, Bellomo R, Arabi YM, Bailey M, Bass FE, Bin Kadiman S, McArthur CJ, Murray L, Reade MC, et al. *N Engl J Med*. 2019 Jun 27; 380(26):2506-2517. Epub 2019 May 19.

Neurally Adjusted Ventilatory Assist Is Associated with Greater Initial Extubation Success in Postoperative Congenital Heart Disease Patients when Compared to Conventional Mechanical Ventilation.

Sood SB, Mushtaq N, Brown K, Littlefield V, Barton RP. *J Pediatr Intensive Care*. 2018 Sep; 7(3):147-158. Epub 2018 Feb 5.

Organizational factors associated with target sedation on the first 48 h of mechanical ventilation: an analysis of checklist-ICU database.

Nassar AP Jr, Zampieri FG, Salluh JI, Bozza FA, Machado FR, Guimarães HP, Damiani LP, Cavalcanti AB. *Crit Care*. 2019 Jan 29; 23(1):34. Epub 2019 Jan 29.

[See all \(104\)](#)

Systematic Reviews

Results: 5 of 43

Airway pressure release ventilation during acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Carsetti A, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, Pantanetti S, Falcozza S, Donati A, Adrario E. *Ann Intensive Care*. 2019 Apr 4; 9(1):44. Epub 2019 Apr 4.

Interventions for preventing intensive care unit delirium in adults.

Herling SF, Greve IE, Vasilevskis EE, Egerod I, Bekker Mortensen C, Møller AM, Svenningsen H, Thomsen T. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 23; 11:CD009783. Epub 2018 Nov 23.

Protocol-directed sedation versus non-protocol-directed sedation in mechanically ventilated intensive care adults and children.

Aitken LM, Bucknall T, Kent B, Mitchell M, Burmeister E, Keogh SJ. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 12; 11:CD009771. Epub 2018 Nov 12.

Evaluating the use of dexmedetomidine for the reduction of delirium: An integrative review.

Pavone KJ, Cacchione PZ, Polomano RC, Winner L, Compton P. *Heart Lung*. 2018 Nov; 47(6):591-601. Epub 2018 Sep 25.

Sedative drugs used for mechanically ventilated patients in intensive care units: a systematic review and network meta-analysis.

Wang H, Wang C, Wang Y, Tong H, Feng Y, Li M, Jia L, Yu K. *Curr Med Res Opin*. 2019 Mar; 35(3):435-446. Epub 2018 Sep 25.

[See all \(43\)](#)

Medical Genetics

Topic:

Results: 2 of 2

Interleukin-1 Receptor Antagonist Is Associated With Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome and Worse Outcomes in Children With Acute Respiratory Failure.

Dahmer MK, Quasney MW, Sapru A, Gildengorin G, Curley MAQ, Matthay MA, Flori H, BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. *Pediatr Crit Care Med*. 2018 Oct; 19(10):930-938.

Risk factors for the first episode of *Klebsiella pneumoniae* resistant to carbapenems infection in critically ill patients: a prospective study.

Mantzaris K, Makris D, Manoulakas E, Karvouniaris M, Zakyntinos E. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:850547. Epub 2013 Dec 18.

[See all \(2\)](#)

This column displays citations pertaining to topics in medical genetics. See more [filter information](#).

ORIGINAL ARTICLE

Early Sedation with Dexmedetomidine in Critically Ill Patients

Y. Shehabi, B.D. Howe, R. Bellomo, Y.M. Arabi, M. Bailey, F.E. Bass, S. Bin Kadiman, C.J. McArthur, L. Murray, M.C. Reade, I.M. Seppelt, J. Takala, M.P. Wise, and S.A. Webb, for the ANZICS Clinical Trials Group and the SPICE III Investigators*

**Sedation Practice in Intensive Care Evaluation
SPICE III**

N Engl J Med 2019; 380:2506-2517.

背景

- 人工呼吸器管理を要する重症患者において鎮静薬は重要であるが、どの鎮静薬を第一選択とするかは定まっていない。
- GABA受容体に作用するプロポフォールやミダゾラムが使用されることは多い¹⁾。
- デクスメトミジンは α_2 受容体作動薬であり、これらの代替薬として使える可能性がある²⁾。

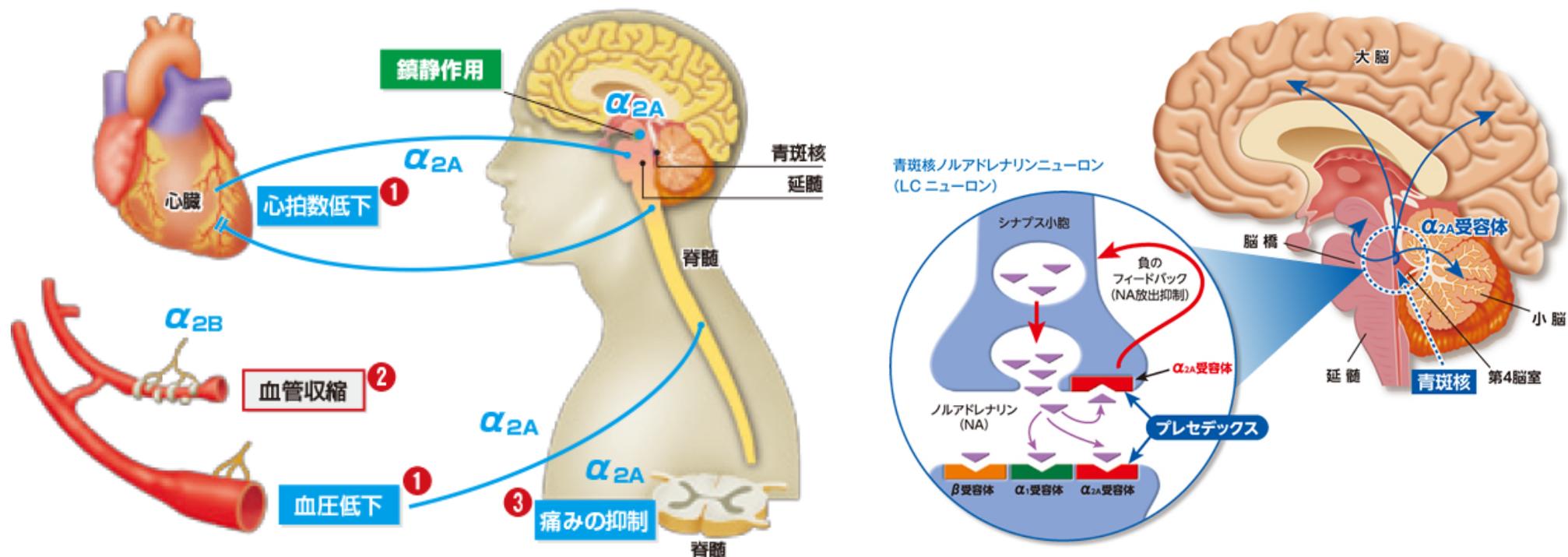
1) Crit Care Clin 2009;25:471-88.

2) Curr Opin Anaesthesiol 2008;21:457-61.

鎮静薬の比較

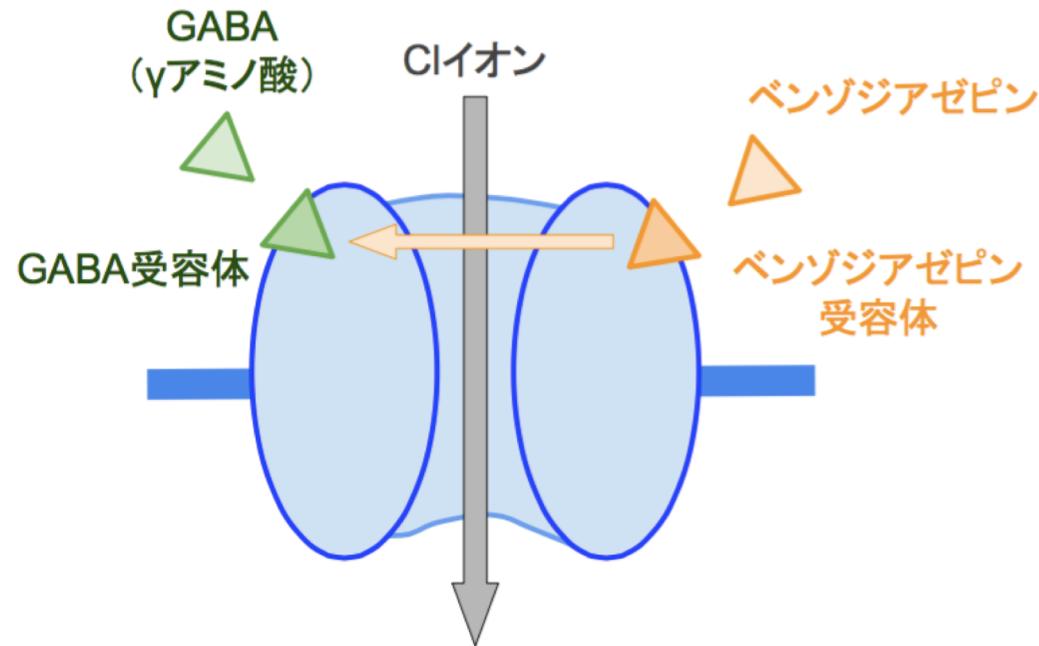
	デクスメトミジン	プロポフォール	ミダゾラム
作用機序	選択的 $\alpha 2$ 受容体作動薬	GABA-A作動薬	GABA-A作動薬
作用発現	15分	1分以内	2-5分
持続時間	2時間	10-20分	1-3時間
利点	鎮静しながら覚醒を保つことができる 弱い鎮痛作用がある 呼吸抑制やせん妄が少ない	効果発現が早く 中止後の覚醒が早い	循環動態への影響が比較的少ない 抗不安作用がある
副作用	低血圧や徐脈	低血圧 プロポフォール注入症候群 血管刺激性	効果が遷延しやすい 深鎮静になりやすい

デクスメデトミジン



α_{2A} 受容体：青斑核, 脊髄, 延髄などに分布し,
鎮静, 鎮痛, 血管拡張などの作用を呈する。
 α_{2B} 受容体：末梢血管に分布し, 血管収縮作用も持つ。

プロポフォール/ミダゾラム



大脳皮質・脳幹のGABA-A受容体に作用し、
細胞内へのCl⁻イオン流入を促すことで
神経抑制作用を呈し、鎮静効果を発揮する。

背景

- デクスメトミジンは一定の覚醒を保ちつつ、鎮静をかけることが出来る。
- デクスメトミジンは以下のことが知られている。
 - 抜管までの時間が短い¹⁾
 - 昏睡やせん妄がない期間が長い²⁾
 - 興奮性せん妄の罹患率が低い³⁾
 - せん妄の予防となる⁴⁾
 - ある患者層では死亡率が低い⁵⁾
 - 血圧低下や徐脈などの副作用がある⁶⁾

1) Anaesth Crit Care Pain Med 2016; 35:7-15.

2) JAMA 2007;298:2644-53.

3) Am J Respir Crit Care Med 2018;197:1147-56.

4) JAMA 2016;315:1460-8.

5) JAMA 2017;317:1321-8.

6) Drugs 2012;72:1881-916.

背景

- デクスメトミジンは一定の覚醒を保ちつつ、鎮静をかけることができる。
- デクスメトミジンは以下のことが知られている。
 - 抜管までの時間が短い¹⁾
 - 昏睡やせん妄がない期間が長い²⁾
 - 興奮性せん妄の罹患率が低い³⁾
 - せん妄の予防となる⁴⁾
 - ある患者層では死亡率が低い⁵⁾
 - 血圧低下や徐脈などの副作用がある⁶⁾

1) Anaesth Crit Care Pain Med 2016; 35:7-15.

2) JAMA 2007;298:2644-53.

3) Am J Respir Crit Care Med 2018;197:1147-56.

4) JAMA 2016;315:1460-8.

5) JAMA 2017;317:1321-8.

6) Drugs 2012;72:1881-916.

DESIRE trial

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

Yu Kawazoe, MD, PhD¹; Kyohei Miyamoto, MD²; Takeshi Morimoto, MD, PhD, MPH³; et al

P	人工呼吸器管理を要する敗血症患者
I	デクスメドミジンによる鎮静
C	ミダゾラムやプロポフォールによる鎮静
O	28日間での死亡率

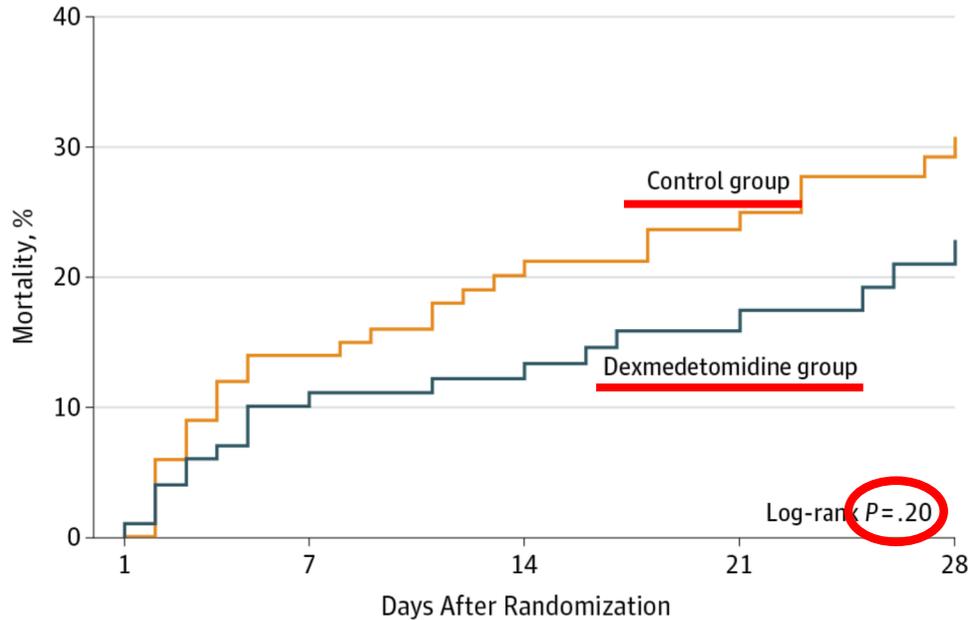
DESIRE trial

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

CQ: デクスメトミジンによる鎮静が人工呼吸管理を受ける敗血症患者の死亡率を改善するか？

C	ミダゾラムやプロポフォールによる鎮静
O	28日間での死亡率

DESIRE trial



デクスメドトミジン群の死亡率は改善しなかった。しかし、サンプル数が少なく、検出力不足の可能性が残り、さらなる評価が必要であった。

Outcomes	Dexmedetomidine Group (n = 100)	Control Group (n = 101)	P Value ^a
<u>28-Day mortality, No. (%)</u>	<u>19 (19)</u>	<u>28 (28)</u>	<u>.14</u>
Ventilator-free days, median (IQR)	20 (5-24)	18 (0.5-23)	.20
Total daily SOFA score, median (IQR) ^b			
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
Adverse events, No. (%)			
Bradycardia	7 (7)	2 (2)	.10
Acute coronary syndrome	1 (1)	1 (1)	>.99

APACHE II > 23点のサブ解析ではデクスメドトミジン群の死亡率が有意に低かった。

背景

- デクスメトミジンによる鎮静は人工呼吸器管理下の重症患者の死亡率を改善するか, 大規模RCTを行い検証することとなった

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

論文のPICO

P	人工呼吸器管理を要する重症患者
I	デクスメトミジン単剤,あるいは主とした鎮静
C	プロポフォールやミダゾラムなどの従来の鎮静
O	90日死亡率

Inclusion criteria

- 挿管管理をされている
- 鎮静が必要
- 翌日以降まで挿管管理が継続される見込みがある

Exclusion criteria

- 18歳未満
- 妊婦・授乳中
- 登録時にすでに人工呼吸時間が12時間以上経過
- 頭部外傷・頭蓋内出血・低酸素脳症などの急性脳損傷
- 脊髄損傷などによる長期的な脱力
- 薬剤過量投与や熱傷
- 筋弛緩薬の持続的な投与
- 昇圧剤などの使用後もMAP<50mmHg
- β ブロッカーの使用やペースメーカー未使用の高度房室ブロック以外の原因でHR<55bpm
- 本研究で使用する薬剤に対するアレルギー
- 劇症肝炎
- ADL全介助
- 生命予後が悪く、患者・代理人が積極的治療を望まない
- 基礎疾患で90日以上生存が見込めない
- 以前のSPICE研究に組み込まれている

方法

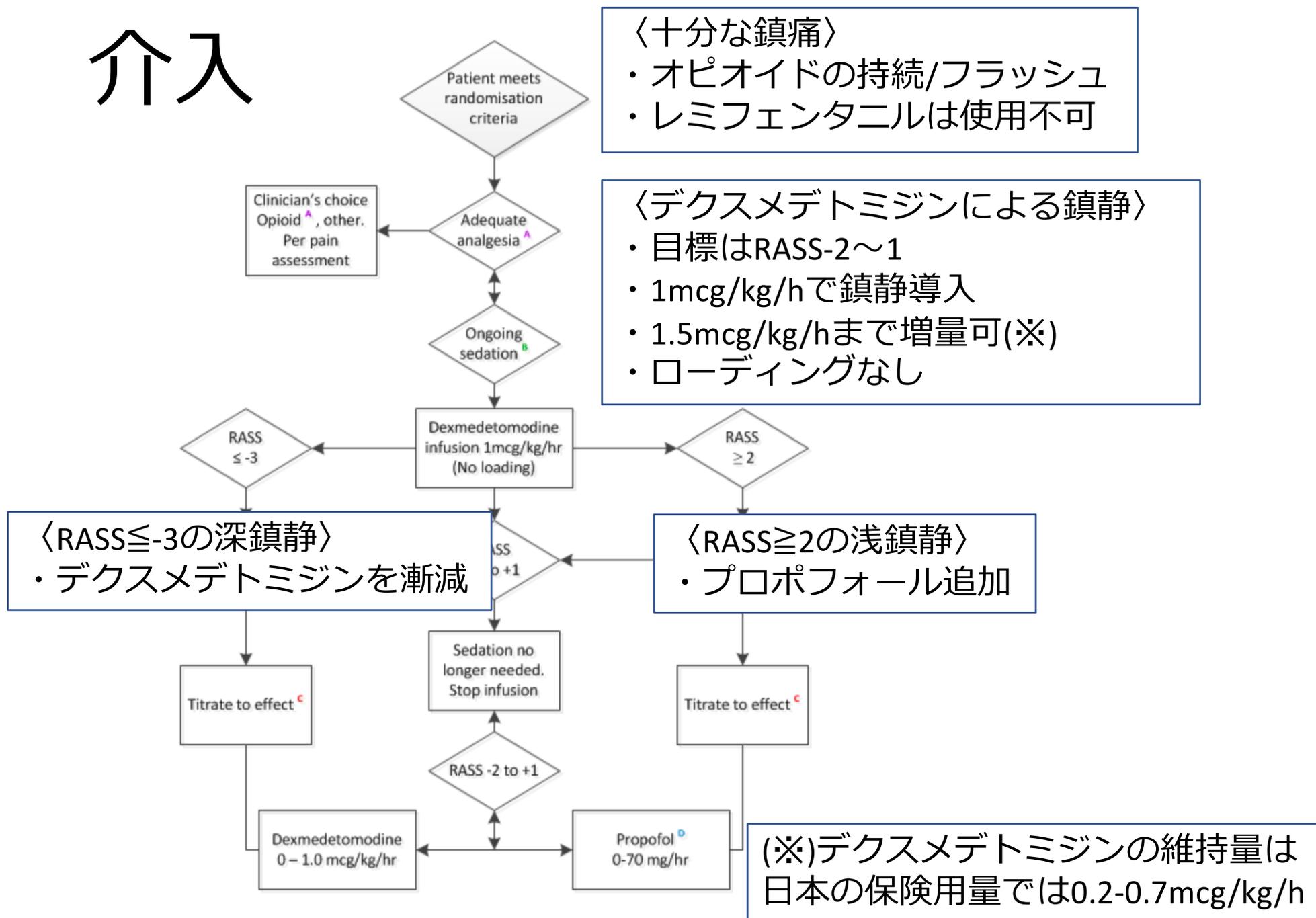
- 研究デザイン: Open-label, 無作為対照試験
- 期間: 2013年11月-2018年2月
- 施設: 多国籍多施設共同研究(8カ国,74施設)
オーストラリア,アイルランド,イタリア,マレーシア,
ニュージーランド,サウジアラビア, スイス,イギリス

ランダム化/隠蔽化

The patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive dexmedetomidine or usual care, as described below. Block randomization with a variable block size was implemented by means of a password-protected website. Randomization was stratified according to trial site and the presence or absence of suspected or proven sepsis,²⁰ as determined by the treating clinician.

- デクスメトミジン群と従来の鎮静群を可変ブロックランダム化で1：1で無作為に割り付けた。
- パスワードで保護されたウェブサイトが無作為化が行われた(隠蔽化)。
- ランダム化は実施施設と敗血症の有無で層別化された。

介入

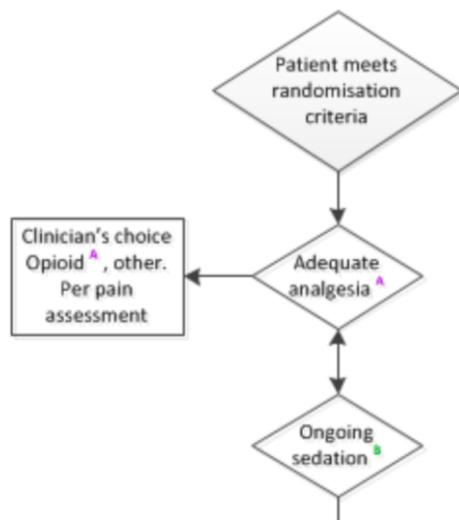


RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale)

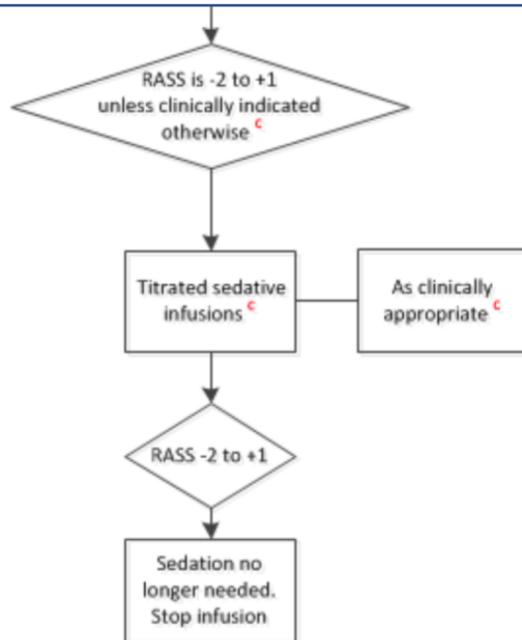
スコア	用語	説明
+ 4	闘争的	明らかに闘争的であるか、暴力的である。スタッフへの危険が差し迫っている。
+ 3	強い不穏	チューブまたはカテーテルを引っ張ったり抜いたりする。または、スタッフに対して攻撃的な行動がみられる。
+ 2	不 穏	頻繁に目的のない動きがみられる。または、人工呼吸器との同調が困難である。
+ 1	落ち着きがない	不安、あるいは心配そうであるが、動きは攻撃的であったり、激しく動くわけではない。
0	意識が清明で穏やか	
- 1	傾 眠	完全に清明ではないが、声に対し持続的に開眼し、アイコンタクトがある（10秒を超える）。
- 2	浅い鎮静	声に対し短時間開眼し、アイコンタクトがある（10秒未満）。
- 3	中程度鎮静	声に対してなんらかの動きがある（しかし、アイコンタクトはない）。
- 4	深い鎮静	声に対して動きはみられないが、身体刺激で動きがみられる。
- 5	覚醒せず	声でも身体刺激でも反応はみられない。

- 鎮静深度の評価のために用いる指標
- 過度な鎮静はICU滞在時間や人工呼吸器からの離脱を延長させる可能性がある。
- 一般的には、RASS :0~-2を目標とする。

介入



担当医判断でプロポフォールやミダゾラム，または他の薬剤で鎮静
ボーラス投与/持続投与



Outcomes

- Primary outcome
 - 90日死亡率
- Secondary outcomes
 - 180日死亡率
 - ナーシングホーム,リハビリ施設への入所
 - 180日目での認知機能
 - 180日目でのQOL
 - 28日間で昏睡,せん妄,人工呼吸器管理のなかった期間

結果

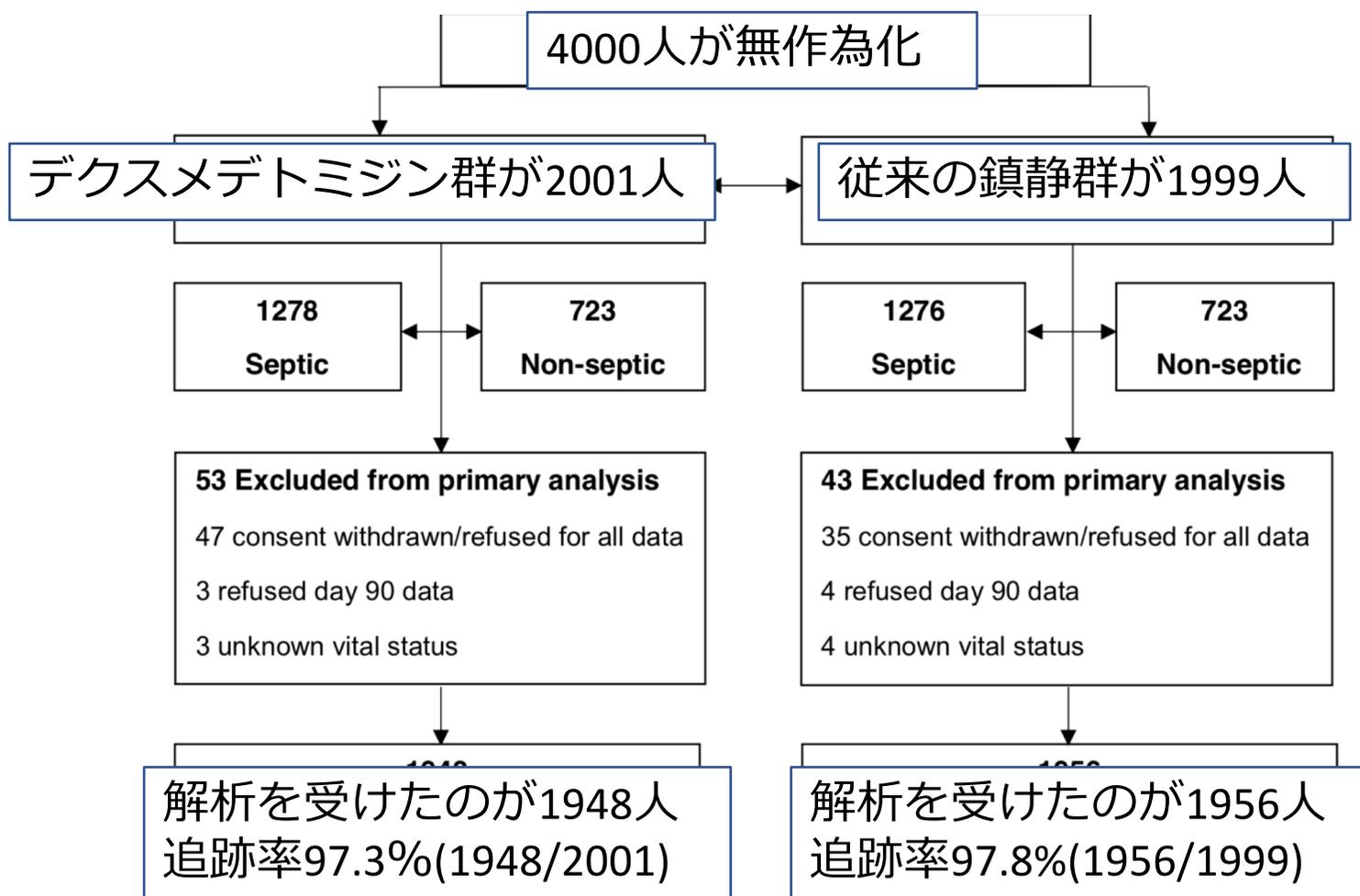
29502人をスクリーニング

25502人をが除外

- ・ 急性脳損傷
- ・ 人工呼吸時間が12時間以上経過など

1270 spinal cord injury
1037 underlying disease makes 90 day survival unlikely
865 ongoing neuromuscular blockade
761 acute fulminant hepatic failure
739 MAP <50 mmHg after adequate fluids & vasopressors
428 age <18 years
419 HR <55 bpm unless treated with β blocker or pacemaker absent
357 receiving full time residential nursing care
228 pregnant or lactating
61 Known sensitivity to any of the study medications
59 previously enrolled
2211 other: 393 Seizures
360 co-enrolment issues
332 Consultant decision
265 consent issues

結果



追跡率は**80%**を超えている。

統計解析

We conducted all analyses in accordance with the published statistical analysis plan¹⁹ on the basis of a modified intention-to-treat principle, after the exclusion of patients who had withdrawn consent and those with an unknown primary outcome. We assumed a mortality rate

割り付けた患者のうちで同意を撤回した患者、プライマリーアウトカムが分からない患者を除いて解析している(= **modified ITT解析**).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Dexmedetomidine (N = 1954)	Usual Care (N = 1964)
Age — yr	61.2±15.5	61.4±15.3
Male sex — no. %	1184 (60.6)	1231 (62.7)
Weight — kg	81.8±23.2	83.5±24.9
Score on APACHE II†	22.1±7.7	21.9±7.7
Suspected or proven sepsis — no. (%)	1248 (63.9)	1256 (64.0)
Median time from eligibility to randomization (IQR) — hr‡	4.7 (1.9 to 8.7)	4.4 (1.7 to 8.6)
Diabetes mellitus treated with insulin — no. (%)	185 (9.5)	205 (10.4)
Type of ICU admission — no. (%)		
Operative	536 (27.4)	550 (28.0)
Nonoperative	1417 (72.6)	1414 (72.0)
Admission diagnosis — no. (%)§		
Respiratory disorder	780 (39.9)	796 (40.5)
Sepsis¶	312 (16.0)	325 (16.5)
Gastrointestinal disorder	315 (16.1)	324 (16.5)
Cardiovascular disorder	300 (15.4)	279 (14.2)
Trauma	83 (4.2)	84 (4.3)
Neurologic disorder	26 (1.3)	24 (1.2)
Metabolic or endocrine disorder	26 (1.3)	21 (1.1)
Renal disorder	19 (1.0)	22 (1.1)
Hematologic disorder	12 (0.6)	9 (0.5)
Musculoskeletal or skin disorder	63 (3.2)	63 (3.2)
Other diagnosis	17 (0.9)	17 (0.9)
Median ratio of partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen (IQR)	197 (136 to 293)	200 (133 to 284)
Median RASS score (IQR)**	-4 (-5 to -2)	-4 (-5 to -2)

患者背景のまとめ

	デクスメトミジン群 N=1954	従来群 N=1964
年齢(才)	61.2±15.5	61.4±15.3
体重(kg)	81.8±23.2	83.5±24.9
APACHE II score	22.1±7.7	21.9±7.7
術後(%)	27.4	28.0
非術後(%)	72.6	72.0
入院時の診断名		
呼吸不全(%)	39.9	40.5
敗血症(%)	16.0	16.5
消化器疾患(%)	16.1	16.5
心血管疾患(%)	15.4	14.2
外傷(%)	4.2	4.3

患者背景のまとめ

	デクスメトミジン群 N=1954	従来群 N=1964
年齢(才)	61.2±15.5	61.4±15.3
体重(kg)	81.8±23.2	83.5±24.9
APACHE II score	22.1±7.7	21.9±7.7
術後(%)	27.4	28.0

患者背景は両群で大きな差はない

呼吸不全(%)	39.9	40.5
敗血症(%)	16.0	16.5
消化器疾患(%)	16.1	16.5
心血管疾患(%)	15.4	14.2
外傷(%)	4.2	4.3

APACHE II score

生理学的パラメーター	上方異常				0	下方異常			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
直腸温 (°C) (腋窩温 +1°C)	≥41	39~40.9		38.5~38.9	36~38.4	34~35.9	32~33.9	30~31.9	≤29.9
平均動脈血圧 (mmHg) (拡張期血圧 + 1/3 × 脈圧)	≥160	130~159	110~129		70~109		50~69		≤49
心拍数 (/min)	≥180	140~179	110~139		70~109		55~69	40~54	≤39
呼吸数 (/min)	≥50	35~49		25~34	12~24	10~11	6~9		≤5
動脈血酸素化 a. FiO ₂ ≥ 0.5 で A - aDO ₂ # b. FiO ₂ < 0.5 で PaO ₂ (mmHg)	≥500	350~499	200~349		<200 >70		61~70	55~60	<55
動脈血 pH	≥7.70	7.60~7.69		7.50~7.59	7.33~7.49		7.25~7.32	7.15~7.24	<7.15
血清 HCO ₃ 濃度 (Venous-mmol/L) (動脈血ガス分析未施行時)	≥52.0	51.9~41.0	-	40.9~32.0	31.9~22.0	-	21.9~18.0	17.9~15.0	<15.0
血清 Na 濃度 (mEq/L)	≥180	160~179	155~159	150~154	130~149		120~129	111~119	≤110
血清 K 濃度 (mEq/L)	≥7.0	6.0~6.9		5.5~5.9	3.5~5.4	3.0~3.4	2.5~2.9		<2.5
血清 Creatinine (mg/dL) (急性腎不全では点数 2 倍)	≥3.5	2.0~3.4	1.5~1.9		0.6~1.4		<0.6		
Hct (%)	≥60		50~59.9	46~49.9	30~45.9		20~29.9		<20
WBC (×10 ³ /mm ³)	≥40		20~39.9	15~19.9	3~14.9		1~2.9		<1
Glasgow Coma scale (GCS)*	Score = 15 - GCS								

APACHE II score

生理学的パラメーター	上方異常				0	下方異常			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4

- 生理学的パラメータ
- 年齢 (44才以上では年齢に合わせて加算する)
- 慢性疾患の評価
(重篤な臓器障害や免疫不全があると加算)

これらの3項目を計算する

血清クレアチニン (mg/dL)	≥7.0	6.0	5.0	4.0	3.0	2.0	1.5	1.0	0.5
血清 Creatinine (mg/dL) (急性腎不全では点数2倍)	≥3.5	2.0~3.4	1.5~1.9		0.6~1.4		<0.6		
Hct (%)	≥60		50~59.9	46~49.9	30~45.9		20~29.9		<20
WBC (×10 ³ /mm ³)	≥40		20~39.9	15~19.9	3~14.9		1~2.9		<1
Glasgow Coma scale (GCS)*	Score = 15 - GCS								

APACHE II score

Approximated in-hospital mortality rates

APACHE II Score	Nonoperative	Postoperative
0-4	4%	1%
5-9	8%	3%
10-14	15%	7%
15-19	25%	12%
20-24	40%	30%
25-29	55%	35%
30-34	73%	73%
>34	85%	88%

From [Knaus et al. 1985](#).

Primary outcome

Outcome	Dexmedetomidine (N=1948)	Usual Care (N=1956)	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Risk Difference (95% CI)†
Death from any cause at 90 days: primary outcome — no. (%)	566 (29.1)	569 (29.1)	1.00 (0.87 to 1.15)	0.0 (-2.9 to 2.8)

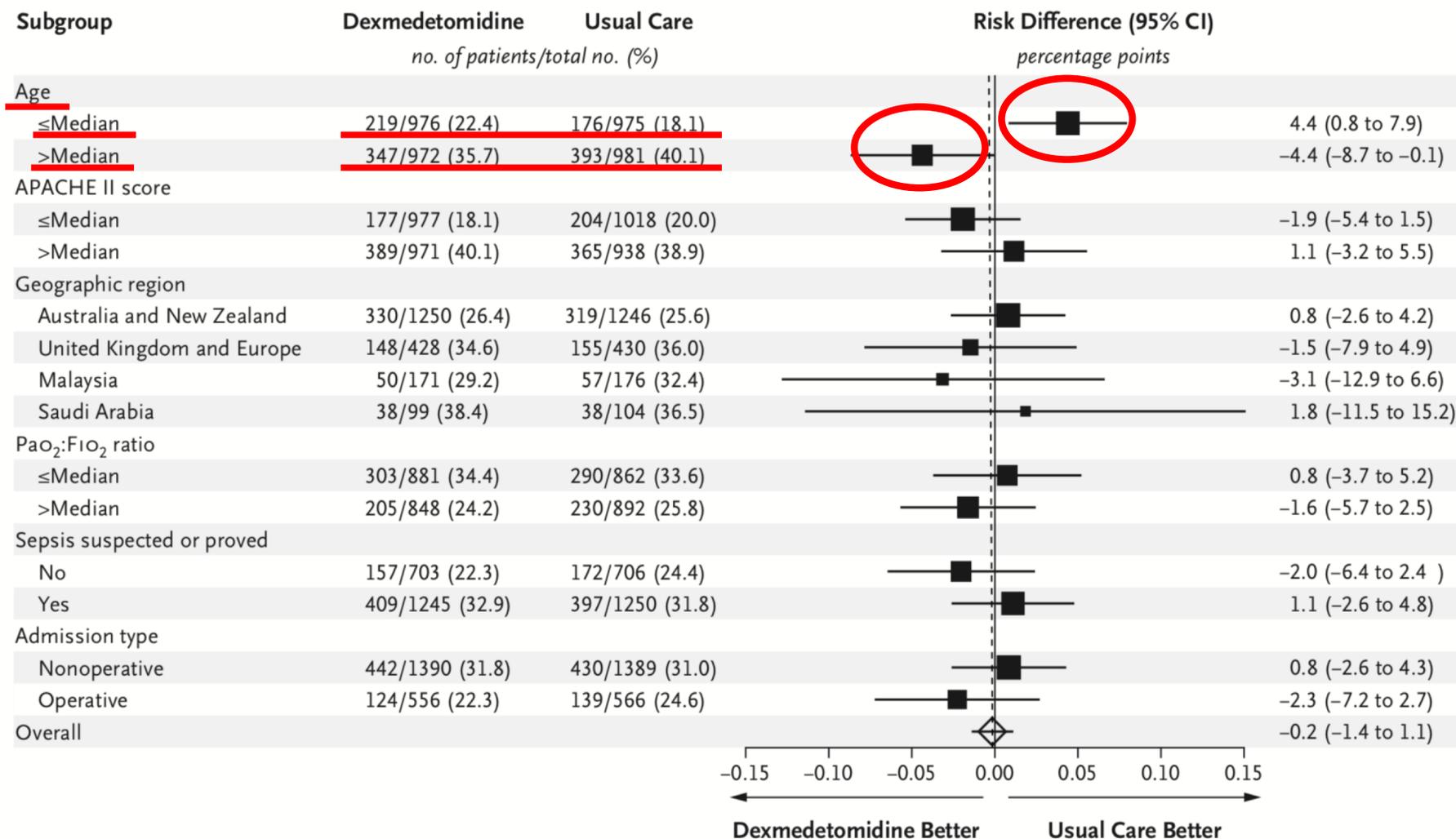
90日死亡率は有意差なし
デクスメトミジン群で29.1%，従来の鎮静群で29.1%
OR:1.00(0.87-1.15)

Secondary outcome

Outcome	Dexmedetomidine (N = 1948)	Usual Care (N = 1956)	Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Risk Difference (95% CI) [†]
Secondary outcomes				
Death at 180 days — no./total no. (%)	609/1935 (31.5)	610/1946 (31.3)	1.01 (0.88 to 1.16)	0.1 (-2.8 to 3.1)
Institutional dependency at 180 days — no./total no. (%)	89/1323 (6.7)	94/1337 (7.0)	0.96 (0.73 to 1.27)	-0.3 (-2.1 to 1.5)
Mean score on Short IQCODE at 180 days (95% CI) [‡]	3.14 (3.11 to 3.17)	3.08 (3.05 to 3.11)		0.06 (0.02 to 0.11)
Mean score on the EQ-5D-3L question- naire (95% CI) [§]	69.8 (68.5 to 71.1)	70.2 (69.0 to 71.5)		-0.4 (-2.2 to 1.3)
Median no. of days free from coma or delirium (IQR) [¶]	24.0 (11.0 to 26.0)	23.0 (10.0 to 26.0)		1.0 (0.5 to 1.5)
Median no. of ventilator-free days (IQR) [¶]	23.0 (0.0 to 26.0)	22.0 (0.0 to 25.0)		1.0 (0.4 to 1.6)

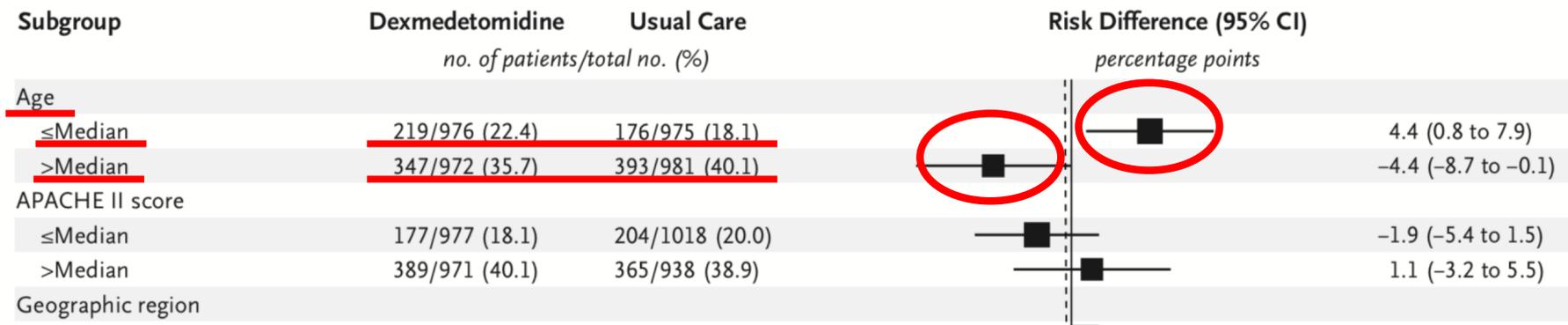
180日死亡率，認知機能やQOLも有意差なし。
昏睡やせん妄，挿管管理のない日数は
デクスメドトミジン群で1日だけ長かった。

Primary outcomeのサブグループ解析

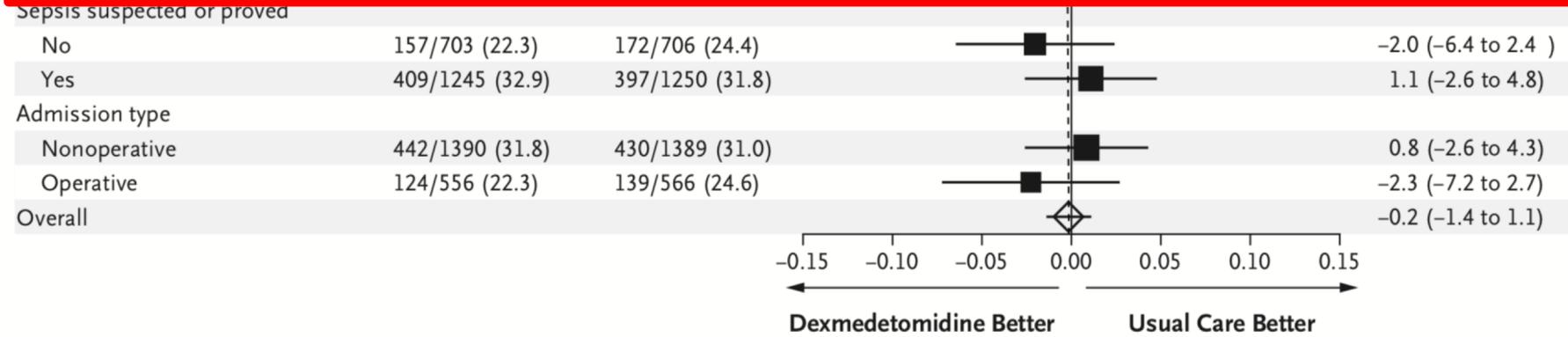


年齢, APACHE II, 地域, P/F比, 敗血症の有無, 手術/非手術で解析

Primary outcomeのサブグループ解析



90日死亡率は
63.7才以上（年齢の中央値）以上の時，低い
63.7才未満の時は，高くなる

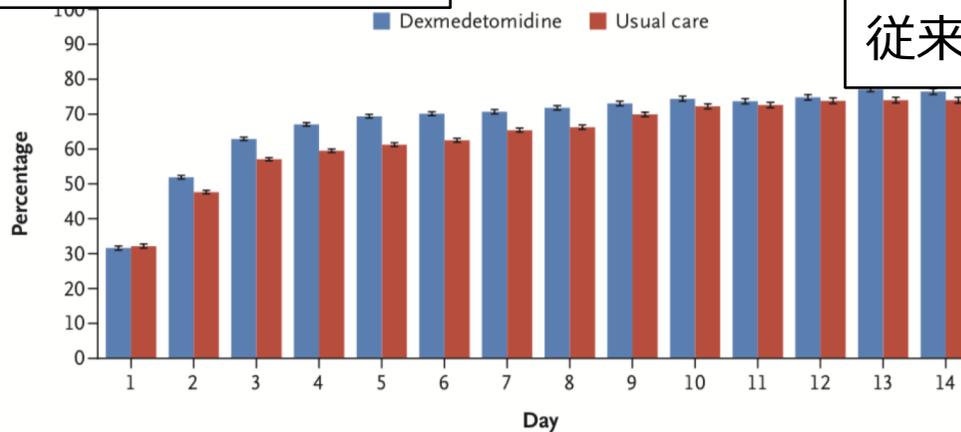


年齢， APACHE II ， 地域， P/F比， 敗血症の有無， 手術/非手術で解析

鎮静レベル

目標RASS(-2~+1)到達率

デクスメトミジン群:56.6%
従来の鎮静群:51.8%

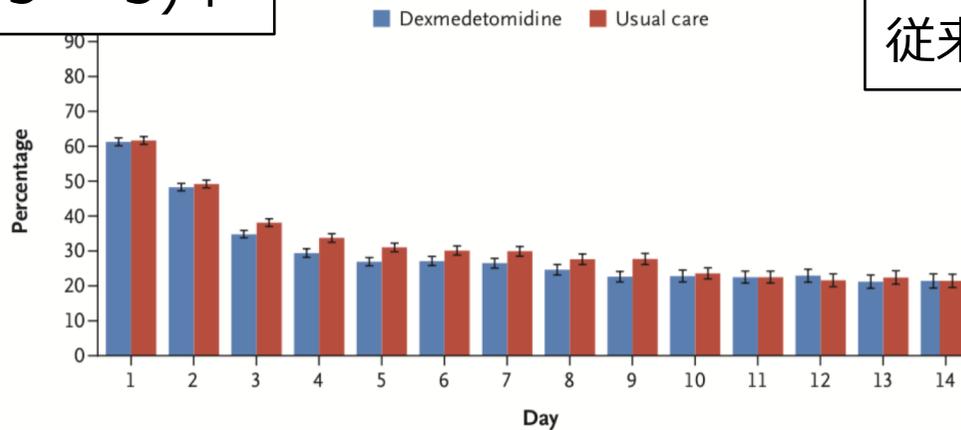


Daily No. of RASS Assessments

Dexmedetomidine	6286	10,562	9405	8035	6858	5839	5018	4305	3734	3330	2931	2577	2290	2080
Usual care	6309	10,606	9659	8349	7180	6202	5364	4672	4064	3514	3101	2784	2538	2367

深鎮静(-5~-3)率

デクスメトミジン群:40.0%
従来の鎮静群:45.6%



No. at Risk

Dexmedetomidine	1952	1915	1775	1551	1351	1151	991	849	747	645	583	515	453	407
Usual care	1963	1928	1798	1610	1384	1201	1045	921	798	698	613	550	496	463

鎮静薬の追加投与

Medication ¶¶	DEX ¶ N=1954	Usual Care ¶ N=1964
<u>Dexmedetomidine</u>		
Patients N (%)	1910 (97.8)	226 (11.5)
Median duration of infusion [IQR] d	2.56 [1.10 to 5.32]	1.26 [0.67 to 3.29]
<u>Propofol</u>		
Patients N (%)	1679 (86.0)	1741 (88.7)
Median duration of infusion [IQR] d	1.95 [0.79 to 4.66]	2.67 [1.36 to 5.70]
<u>Midazolam</u>		
Patients N (%)	455 (23.3)	794 (40.4)
Median duration of infusion [IQR] d	0.50 [0.21 to 1.87]	1.51 [0.67 to 3.17]
Fentanyl		
Patients N (%)	1534 (78.5)	1584 (80.7)
Morphine		
Patients N (%)	580 (29.7)	613 (31.2)
Alfentanil		
Patients N (%)	152 (7.8)	146 (7.4)
Haloperidol		
Patients N (%)	236 (12.1)	277 (14.1)
Neuromuscular blockade (NMB) N (%) *	684 (35.0)	692 (35.3)
NMB for ≥ 2 consecutive days N (%)	265 (13.6)	278 (14.2)
Indication for benzodiazepines in DEX arm **		
Uncontrolled agitation/delirium N (%)	41 (2.1)	-
Concomitant NMB N (%)	102 (5.2)	-
Seizures N (%)	26 (1.3)	-
Palliation N (%)	109 (5.6)	-
Procedural sedation N (%)	138 (7.1)	-

鎮静薬の追加投与

Medication ¶¶	DEX ¶ N=1954	Usual Care ¶ N=1964
<u>Dexmedetomidine</u>		
Patients N (%)	1910 (97.8)	226 (11.5)
Median duration of infusion [IQR] d	2.56 [1.10 to 5.32]	1.26 [0.67 to 3.29]
<u>Propofol</u>		
Patients N (%)	1679 (86.0)	1741 (88.7)
Median duration of infusion [IQR] d	1.95 [0.79 to 4.66]	2.67 [1.36 to 5.70]
<u>Midazolam</u>		
Patients N (%)	455 (23.3)	794 (40.4)
Median duration of infusion [IQR] d	0.50 [0.21 to 1.87]	1.51 [0.67 to 3.17]
<u>Fentanyl</u>		
Patients N (%)	1534 (78.5)	1520 (77.4)
Median duration of infusion [IQR] d	1.51 [0.79 to 2.67]	1.51 [0.79 to 2.67]
Neuromuscular blockade (NMB) N (%) *	236 (12.1)	277 (14.1)
NMB for ≥ 2 consecutive days N (%)	684 (35.0)	692 (35.3)
Indication for benzodiazepines in DEX arm **		
Uncontrolled agitation/delirium N (%)	265 (13.6)	278 (14.2)
Concomitant NMB N (%)	41 (2.1)	-
Seizures N (%)	102 (5.2)	-
Palliation N (%)	26 (1.3)	-
Procedural sedation N (%)	109 (5.6)	-
	138 (7.1)	-

デクスメトミジン群
 ・ 86.0%がプロポフォール
 ・ 23.3%がミダゾラム
 を使用している

従来の鎮静群
 ・ 11.5%がデクスメトミジン
 を使用している

有害事象

	DEX (N=1954)	Usual care (N=1964)	P value
One or more AE during study	188 (9.6%)	35 (1.8%)	< 0.0001
One or more SAE during study	52 (2.7%)	7 (0.4%)	< 0.0001
<u>Adverse Events:</u>			
徐脈	<u>99 (5.1%)</u>	9 (0.5%)	< 0.0001
低血圧	<u>52 (2.7%)</u>	10 (0.5%)	< 0.0001
Other AE	44 (2.3%)	16 (0.8%)	< 0.0001
<u>Serious Adverse Events:</u>			
徐脈	<u>13 (0.70%)</u>	1 (0.05%)	0.001
低血圧	<u>10 (0.50%)</u>	1 (0.05%)	0.006
洞停止・洞静止 (systole)	<u>14 (0.70%)</u>	2 (0.10%)	0.003
Other SAE	7 (0.36%)	1 (0.15%)	0.003
Uncontrolled agitation during study	44 (2.3%)	77 (3.9%)	0.003
Protocol deviation during study	360(18.4%)	214 (10.9%)	< 0.0001

7件で胸骨圧迫を要した

結果のまとめ

人工呼吸器を使用する重症患者の鎮静において、デクスメトミジン群は従来の鎮静群を比較すると

- 90日の死亡率は改善しない.
- 両群ともに適正な鎮静を保つために、追加の鎮静薬を要する.
- 低血圧や徐脈，心静止などの有害事象が多い.

批判的吟味

① 結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか？

- ・ 患者はランダム割付されていたか ○
- ・ 割付は隠蔽化されていたか ○
- ・ 既知の予後因子は群間で似ていたか ○

批判的吟味

- ② 研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか
- ・ 研究はどの程度盲検化されていたか

患者	不明
介入者	×
アウトカム評価者	記載なし
データ解析者	記載なし

批判的吟味

③ 研究完了時点で両群は予後のバランスがとれていたか

- 追跡は完了しているか
- 患者はランダム割付された集団において解析されたか

追跡率：脱落は4%のみだった

解析：modified ITT解析を行った

Limitation

- 深鎮静を必要とする患者は除外されていない。
- 両群とも適正な鎮静のために、追加の鎮静薬を要する。
 - デクスメトミジン群では
86.0%がプロポフォール,23.3%がミダゾラムを使用し,
 - 従来鎮静群では
11.5%がデクスメトミジンを使用している。

Limitation

- 使用薬剤の盲検化はされていない.
- ABCDEFバンドルなど日々の鎮静の中止は必須にはなっていない.
- 昇圧剤, 輸液, 腎代替療法などのICU管理は考慮されていない.

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

症例への適応

- 70歳男性が発熱, 腹痛で救急搬送された.
- 胆管炎による敗血症と診断した. 輸液により血行動態は安定化したが, 意識障害と繰り返す嘔吐あり.
- 確実な気道確保目的に挿管した. 緊急ERCPで胆道ドレナージ施行後にICUへ入院した.

症例への適応

- Inclusion/Exclusion criteriaには該当していなかった.
- 胆道ドレナージにより感染源のコントロールもできており, 比較的早期に抜管可能と考えられた.

**以上より, デクスメデトミジンを
主たる鎮静薬として使用してみることにした.**

EBMの実践 5 Steps

Step1 疑問の定式化(PICO)

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step5: Step1-4の評価

- **Step1: 疑問の定式化(PICO)**

臨床的な疑問をPICOにあてはめることができた。

- **Step2: 論文の検索**

PubMedのClinical Queriesから短時間で論文にアクセスできた。

- **Step3: 論文の批判的吟味**

フォーマットに沿って批判的に吟味した。デクスメデトミジン群でも他の鎮静薬が使われるなど内的妥当性は必ずしも高くないと思われる。

- **Step4: 症例への適応**

論文の患者の特徴と目の前の患者の特徴を考えた上で、実際に適応するかを検討した。

まとめ

**デクスメデトミジンによる鎮静は
人工呼吸器管理下の重症患者の死亡率は
改善しない。**