

ARDSに対するデキサメタゾンを用いた治療のRCT



Jesus Villar, Carlos Ferando, Domingo Martinez, et al.

Dexamethazone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicenter, randomized controlled study.

Lancet Respir Med, 2020, 8, 267-76.

PMID: 32043986

ヒトコトで言えば

P/F ratio < 200 の ARDS に対して、
デキサメタゾン

1～5日目 20mg/day

6～10日目 10mg/day

投与すると

人工呼吸器使用期間が短くなり、60日間の死亡率が低下した。

PICO

P

中等症～重症のARDS患者

I

デキサメタゾンを投与

C

通常の治療

O

人工呼吸器使用期間の短縮
死亡率の低下

Background

- ✓ ARDSに対する標準的な管理は肺保護換気 (TV 4-8ml/kg, プラトー圧 < 30)
- ✓ ARDSに対する有効な薬物治療は確立していない。
NO, ヘパリン, 活性化プロテインC, ケトコナゾール、イブプロフェン、抗酸化剤いずれも予後の改善なし。
- ✓ ステロイドの有効性は、その抗炎症作用と抗線維化作用で期待されていた。
- ✓ 現行のARDSガイドライン (SCCM)では、ステロイド投与は条件付きの推奨として扱われている。
- ✓ デキサメタゾン は作用時間が長く、1日1回の投与でよい。

Methods



Trial Design

多施設, RCT, 割り付けの盲検化, ITT



Hospitals

スペイン, 17 ICUs



Patients

Moderate~Severe ARDS (P/F ratio <200)

Exclusion

脳死, 疾患の終末期, ステロイド常用
免疫抑制剤使用, DNR, 重症COPD
うっ血性心不全



Intervention

デキサメタゾンを 1日 1回 静脈投与

Day 1-5 20mg/day

Day 6-10 10mg/day

発症 30時間以内に投与開始

10日 or 抜管時点で終了



Primary Outcome

28日間の人工呼吸器非使用日数

Secondary Outcome

60日間の死亡率

Results



Patients

277人を割り付け
介入群139人 vs 比較群 138人



Primary Outcome

28日間の人工呼吸器非使用日数
12.3d vs 7.5d (-4.8d, $p < 0.0001$)

Secondary Outcome

60日間の死亡率
介入群 21% vs 比較群 36% (-15.3%, $p = 0.0047$)



Others

有害事象は群間で有意差なし

- 高血糖
- 新規の感染
- 肺の圧障害



Legends

Figure 1. 患者選定のフローチャート

Figure 2. Kaplan-Meier生存曲線
介入群の方が生存率 ↑

Table 1. 両群の割り付け
背景は同様

Table 2. アウトカムと有害事象
人工呼吸器非使用日数、60日の全死亡率、ICUでの死亡率、院内死亡率において介入群で有意に良い結果だった。
副作用に有意差なし。

Table 3. 10日目までのデータ
介入群の方がプラトー圧が低い、PEEPが低い、P/F ratioが良い、PCO₂が低い、血糖値が高い。

Discussion

- 本研究はARDSに対するデキサメタゾンの有用性を検証し、肺保護換気をしながらのステロイド継続治療について検証した初めての研究である。
- 本研究の結果、ARDSに対してデキサメタゾンを投与することで、人工呼吸器使用日数が短縮され、60日死亡率が低下した。
- 再挿管率は一般に 20%と言われているが、本研究では 7%と低かった。
- ARDSではホメオスタシス維持のために、肺と全身の炎症を抑制しなければならない。ステロイドは肺胞/血管の透過性、炎症メディエーター、組織修復に作用していると思われる。

Strengths

- 肺保護換気している moderate – severe ARDSに対する、ステロイドの有効性を検証した初めての大規模研究。
- 作用時間の長いデキサメタゾンについて調査した。
- Inclusion criteriaがARDSの病態に対して適切。

Limitations

- 全てのARDS患者に一般化できるわけではない。既存症に基づいて、多くの患者を除外した。
- それぞれの施設で治療内容が微妙に異なる可能性がある。プロトコルを画一にしたことで、その差異を最小限する努力をした。
- それぞれの治療の効果は画一的プロトコルの効果から単離して評価するのが難しく、調査対象になっていることで患者や臨床家の行動様式が変わったかもしれないことを考慮できていない。
- 当初予定していたサンプル数の88%で調査した。
- デキサメタゾンをもっと長い期間投与したら、違う用量だったら、については調査できていない。

Conclusion

中等症～重症のARDS患者に対するデキサメタゾンの早期投与により

- 人工呼吸器離脱を早める
- 長期的な生存率を改善する

以上の可能性が示された。

抄読会での感想

- ✓ ARDSに対して有効性が示されている治療法は low tidal-volume ventilation, プラトー圧 <30, 腹臥位だったが、新たにデキサメタゾン投与が標準的治療に加わるかもしれない。
- ✓ Primary Outcomeを死亡率ではなく人工呼吸器フリー期間にしたのは、仮説段階でそこまで大きな有効性を見込んでいなかったからではないか。
- ✓ ARDSの病態に炎症が関わっているので、ステロイドが何らかの意味をなすのではないかと思われていたが、それが今回示された。
- ✓ 過去の報告と比較して、ARDSに対する治療も、ICU治療全体も、時代とともに改良されているので、それが今回の良い結果に繋がったのかもしれない。