

人工呼吸器を使用した成人の敗血症患者における デクスメトミジンとプロポフォールの比較

MENDS2 Study



Christophe F Hughes, Patric T Mailloux, John W Devlin, et al

Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis

N Engl J Med. 2021 15; 384: 1424-1436.

PMID: 33528922

ヒトコトで言えば

成人で人工呼吸器管理を要した敗血症患者に対して、推奨されている浅い鎮静で管理した場合、鎮静薬としてデクスメトミジンとプロポフォールのどちらを選んでも、せん妄や昏睡の発生率に有意差は無かった。



PICO

P

人工呼吸器管理を受けた成人の敗血症患者

I

デクスメトミジン 0.2-1.5 μ g/kg/h

C

プロポフォール 5-50 μ g/kg/min

O

14日間でせん妄や昏睡がなかった期間

Introduction

- ✓ 世界では毎年少なくとも2000万人の患者が重度な臓器障害を伴う敗血症に罹患してて、そのうちの20%以上が人工呼吸器管理されている。
- ✓ 鎮静剤は、患者の快適性と安全性のために頻繁に使用されているが、短期的な脳機能障害(せん妄や昏睡など)や、長期の認知障害を誘発している可能性がある。
- ✓ The Society of Critical Care Medicine (SCCM)では人工呼吸器管理と持続鎮静を受けている成人に対して、軽い鎮静レベルを目標としたデクスメトミジンまたはプロポフォールのいずれかによる鎮静を推奨している。

Methods



Trial Design

多施設, RCT, 二重盲検化, ITT



Hospitals

米国 13のICU



Patients

人工呼吸器を使用した成人の敗血症患者

Exclusion

重度の認知障害、妊娠中または授乳中、視覚障害、聴覚障害、言語の理解が困難、2~3度の伝導ブロックまたは介入を必要とする徐脈、研究対象の薬剤に対するアレルギー、ベンゾジアゼピンが適応になる、非典型的な理由で人工呼吸器管理を中断、48時間以上の筋弛緩薬が必要、生命予後が著しく不良、介入開始以前に96時間以上の人工呼吸器管理を受けている



Intervention

デクスメトミジン 0.2~1.5 μ g/kg/h

Comparison

プロポフォール 5~50 μ g/kg/min



Sedation

鎮静レベルの目標を RASS 0~-2に設定し、看護師が投薬量を調整した。



Primary Outcome

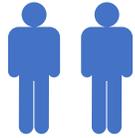
14日間でせん妄や昏睡を起こさなかった期間

Secondary Outcome

28日間で人工呼吸器を使用しなかった日数
90日間の死亡率
6カ月後のTICS-T 年齢調整後スコア。

※TICS-T: Telephone Interview for Cognitive Status questionnaire. 0-100点で、平均は50 \pm 10点. 点が低いと認知機能が低いことを示す

Results



Patients

422人を割り付け
DEX群214人 vs PROP群208人

Primary Outcome

14日間でせん妄や昏睡を起こさなかった期間
DEX群 10.7 日 vs PROP群 10.8 日
(オッズ比 0.96, 95%CI 0.74-1.26, P=0.79)

Secondary Outcome

28日間で人工呼吸器を使用しなかった日数
23.7日 vs 24.0日 (オッズ比 0.98, 95%CI 0.63-1.51)
90日間の死亡率
81例(38%) vs 82例(39%) (HR 1.06, 95%CI 0.74-1.52)
6カ月後のTICS-T 年齢調整後スコア
40.9 vs 41.4 (オッズ比 0.94, 95%CI 0.66-1.33)



Others

投薬中 RASS平均 -2.0 (-3.0 ~ -1.0)
安全性のエンドポイントは両群に有意差なし



Legends

Figure 1. 患者選定のフローチャート

Figure 2. 90日間の生存率を示した Kaplan-Meier曲線
生存率に有意差なし

Table 1. 患者のベースライン特性
両群に有意差は無い

Table 2. 研究プロトコールに対するアドヒアランス
両群ともにプロトコールに対して妥当な介入をしている

Table 3. プライマリ / セカンダリ・アウトカム
両群ともにいずれのアウトカムも有意差なし

Discussion

Strengths

- 盲検化の遵守度が高かった。
- 登録者数が予想よりも少なかったため、サンプルサイズの調整が必要となったが、評価したかった項目を検討するのに十分な検出力があった。

Limitations

- 試験薬の投与は、患者がすべての条件を満たしてから中央値で22時間後に開始されたが、このことが転帰に影響を与えた可能性がある。
- 除外された症例の中には、臨床医が特定の患者の鎮静に関して公平に判断できなかったものや、患者が試験への登録に同意しなかったことによるものであり、一般化に影響を及ぼす要因となった。

Conclusion

- ✓ 人工呼吸器管理を要する敗血症患者をRASS 0~-2を目標とした Light Sedationで管理した場合、デクスメデトミジンとプロポフォールを比較して、以下のアウトカムに差は無かった。
 - 急性の脳障害（せん妄や昏睡）
 - 人工呼吸器の使用期間
 - 90日間の死亡率
 - 6カ月後の認知機能

抄読会での感想

- ✓ デクスメドミジンの使用量が日本と違う。日本では $0.7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ までで使用しているが、海外では $1.5\mu\text{g}$ まで使える。DEX単剤で鎮静できるのは用量の違いだろう。
- ✓ 当院の臨床では、DEXとPROPを併用していることが多い。これにはDEXを併用することによってPROPの使用量を減らせるという目的がある。
- ✓ それぞれの鎮静薬の特徴を知って使い分けてほしい
 - プロポフォール：効果発現と覚醒がどちらも早い。遷延しにくい。血圧低下しやすい。
 - ミダゾラム：効果発現は早いですが、投与時間が長いと鎮静が遷延しやすい特徴がある(context sensitive half time; CSHT)。ベンゾジアゼピン系なのでせん妄リスクになりやすいのがデメリット。血圧低下しやすい時はプロポフォールよりも使いやすい時がある。
 - デクスメドミジン：GABA受容体を介した鎮静ではなく、良質な睡眠に近い鎮静作用。上記の2剤と併用しやすい。徐脈の副作用が出やすいことに注意する。