

Dexmedetomidine vs Midazolam for Sedation of Critically Ill Patients: A Randomized Trial

Richard R. Riker; Yahya Shehabi; Paula M. Bokesch; et al.

JAMA. 2009;301(5):489-499

<背景>

プロポフォールおよびミダゾラム（商品名：ドルミカム）などのベンゾジアゼピン系薬剤を含む、γアミノ酪酸受容体作動薬 GABA は過去何十年にもわたって世界中で最も一般的に投与されてきた鎮静剤である。α2 作動薬であるデクスメデトミジン（商品名：プレセデックス）のほうに明らかな利点があることが予備研究で示されている。

<目的>

人工呼吸器使用患者の長期鎮静における有効性と安全性についてデクスメデトミジンを用いた場合とミダゾラムを用いた場合を比較する。

<方法>

☆対象

2005 年 3 月から 2007 年 8 月まで 5 ヶ国 68 ヶ所の医療機関において、挿管され、試験薬投与開始までの人工呼吸器使用時間が 96 時間未満で、少なくとも以後 3 日以上人工呼吸器を使用し、鎮静を受けることが予想されている 18 歳以上の ICU 患者。

除外基準

ICU 入室時の診断が外傷もしくは熱傷であること

透析を受けていること

妊娠あるいは授乳中であること

挿管以外の理由で神経筋ブロックを受けていること

硬膜外鎮痛または脊椎鎮痛を受けていること

試験薬静注開始前 24 時間以内に全身麻酔を受けているか開始後に受ける予定であること

中枢神経に重度の病態（急性脳卒中、コントロール不能痙攣、認知症）があること

肝疾患があること

不安定狭心症もしくは急性心筋梗塞があること

…など

☆試験デザイン・治療

本試験は前向き二重盲検無作為試験。

治験実施計画書には FDA が認めている最大用量の 2 倍までの用量での投与方法を含んでいたことから第 4 相臨床試験とみなされた。

挿管後 96 時間以内に試験薬の投与を開始し、抜管あるいは 30 日後まで投与した。

盲検化した初期用量はデクスメデトミジン $1\mu\text{g/kg}$ まで、ミダゾラム 0.05mg/kg までとし、投与は治験責任医師の判断により任意で投与した。

維持量は静注用量範囲の中間点に合わせてデクスメデトミジン $0.8\mu\text{g/kg}$ 、ミダゾラム 0.06mg/kg とし、デクスメデトミジン $0.2\sim 1.4\mu\text{g/kg/時}$ またはミダゾラム $0.02\sim 0.1\text{mg/kg/時}$ を RASS スコア $-2\sim +1$ になるように投与量を調節した。

主要評価項目は目標 RASS スコア範囲内を維持した時間の割合

副次的評価項目はせん妄の発現率と持続時間、フェンタニルの投与およびミダゾラムの非盲検化での投与、看護師評価など。

その他の評価項目は人工呼吸器使用時間、ICU 滞在期間、有害事象など。

<結果>

目標 RASS スコア範囲内を維持した時間の割合に差は認められなかった。

デクスメデトミジン投与群 77.3% ミダゾラム投与群 75.1% 差 2.2%
(95%信頼区間 $-3.5\%\sim 7.5\%$)

治療期間中のせん妄発現率

デクスメデトミジン投与患者 54% (132 人/244 人)

ミダゾラム投与患者 76.6% (93 人/122 人)

抜管までに要した時間の中央値

デクスメデトミジン投与患者のほうが 1.9 日間短かった。

デクスメデトミジン投与患者 3.7 日間 ミダゾラム投与患者 5.6 日間

ICU 滞在期間は同等であった

デクスメデトミジン投与患者 5.9 日 ミダゾラム投与患者 7.6 日

徐脈の発生頻度はデクスメデトミジン投与患者のほうが高い

デクスメデトミジン投与患者 42.2% (103 人/244 人)

ミダゾラム投与患者 18.9% (23 人/122 人)

頻脈の発現率はミダゾラム投与患者のほうが高い

デクスメデトミジン投与患者 25.4% (62 人/244 人)

ミダゾラム投与患者 44.3% (54 人/122 人)

治療を要する高血圧の発現率はミダゾラム投与患者のほうが高い。

デクスメデトミジン投与患者 18.9% (46 人/244 人)

ミダゾラム投与患者 29.5% (36 人/122 人)

せん妄の発現率はミダゾラム投与患者のほうが高い。

デクスメデトミジン投与患者では 54% (244 人中 132 人)

ミダゾラム投与患者では 76.6% (122 人中 93 人)

ハロペリドールを投与した患者はミダゾラム投与患者のほうが高い。

デクスメデトミジン投与患者では 12.3% (244 人中 30 人)

ミダゾラム投与患者では 14.8% (122 人中 18 人)

<結論>

人工呼吸器使用 ICU 患者における目標鎮静レベルでの維持時間についてはデクスメデトミジンとミダゾラムの間に差は認められなかった。

鎮静レベルが同等の場合にはデクスメデトミジン投与患者のほうが人工呼吸器を必要とした時間が短く、せん妄の発現も少なく、頻脈や高血圧の発現も少なかった。

デクスメデトミジン投与群での最も目立った副作用は徐脈であった。