

Journal club

ICUでの長期人工呼吸管理の鎮静に 吸入麻酔薬は有用か？

2023/04/11

聖マリアンナ医科大学病院 救急医学

中島 拓郎

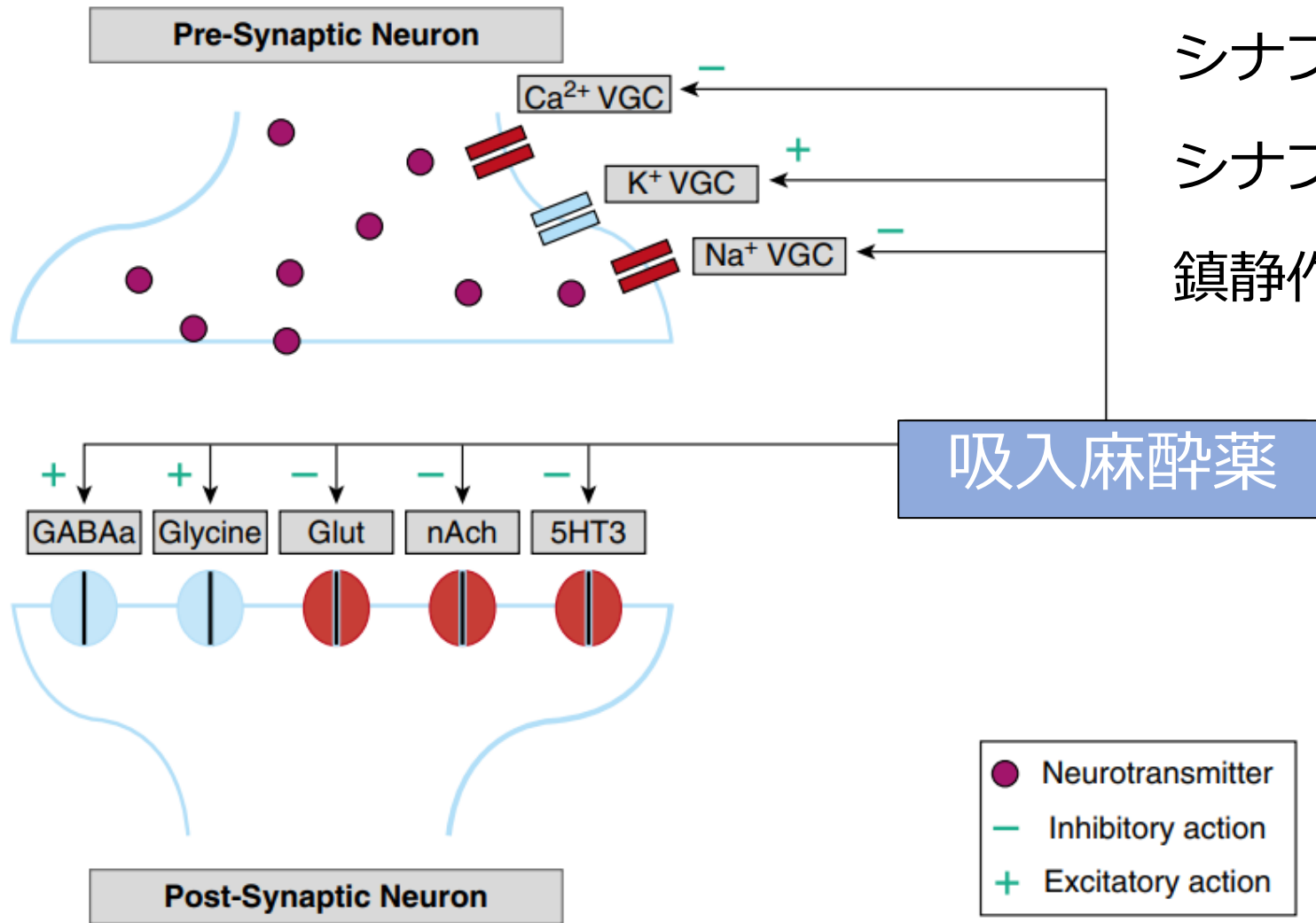
本日の論文

Prolonged sedation with sevoflurane in comparison to intravenous sedation in critically ill patients – A randomized controlled trial

Jens Soukup, MD^{a,b}, Peter Michel^b, Annett Christel^b, Gregor Alexander Schitteck, MD^c, Nana-Maria Wagner, MD^d, Patrick Kellner, MD^{e,*}

J Crit Care. 2023;74:154251.
PMID: 36640476

背景 - 吸入麻酔薬について



シナプス前の複数のイオンチャネルとシナプス後の複数の受容体に作用し、鎮静作用を発揮すると考えられている

背景 – 吸入麻酔薬について

ごく一部のみ代謝され、代謝産物に生理的活性作用はほぼない。

残りの非代謝物はそのまま呼気中に体外排泄される

Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005;19:331-48.

→ 肝・腎障害があっても使用可能

→ 蓄積性がなく、覚醒が早い

モニタリング可能

→ 効果部位(中枢神経)濃度と呼気中の薬物濃度は相関する

背景 – 吸入麻酔薬について 鎮痛作用

吸入麻酔薬の使用でオピオイドの併用量が減少する

Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:1202-12.

吸入麻酔薬のNMDA 受容体の拮抗作用が関与していると推定される

Anesth Analg. 2001;92:1182-91.

背景 – 吸入麻酔薬について 問題点

悪性高熱症：全身の筋細胞での代謝亢進。頻脈、筋強直、高熱などの症状。

頻度はまれ(1/5~10万例)だが、致死的。

Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:1202-12.

術後悪心嘔吐：静注の鎮静薬に比べて、発生頻度が高い。

N Engl J Med. 2004;350:2441.

背景 – 吸入麻酔薬について 問題点

ICP 上昇

吸入麻酔薬は濃度依存性の脳血管拡張作用とそれに伴うICP上昇作用があるとされるが、通常の臨床使用(1.0 MAC)ではICPへの影響は少ない。

Miller's Anesthesia, 8th ed, Miller RD, et al.

開頭減圧術のmeta analysis (14 study, 静脈麻酔 vs 吸入麻酔)

吸入麻酔薬群でICP は有意に高値(+ 5 mmHg)。

脳神経学的予後、術中術後合併症の頻度に有意差なし。

背景 – MAC minimal alveolar concentration

MAC 最小肺胞濃度

皮膚切開を加えた時に半数の患者で体動を認めない麻酔薬の最小肺胞濃度(1 MAC)。

ICU領域ではRASSとMACは相関し、0.5MACで95% の患者が

RASS -3 以下を達成できたという報告がある。

Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39:429-434.

背景 – 吸入麻酔薬について 問題点

吸入経路のため、**気化器**が必要

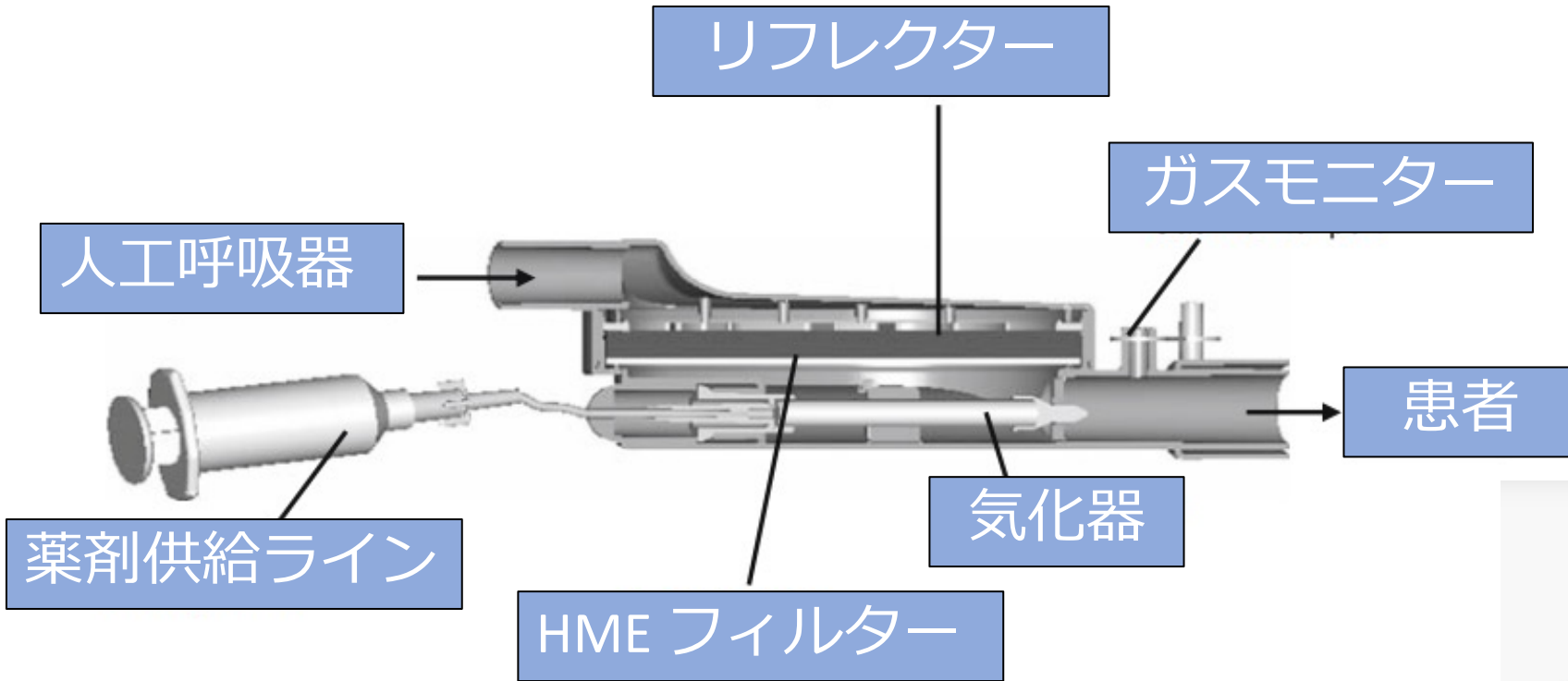
多量の分泌物がある場合や換気が不安定な患者では安定した薬剤供給が困難

また、呼気中の薬剤による環境汚染、スタッフへの暴露の予防のため

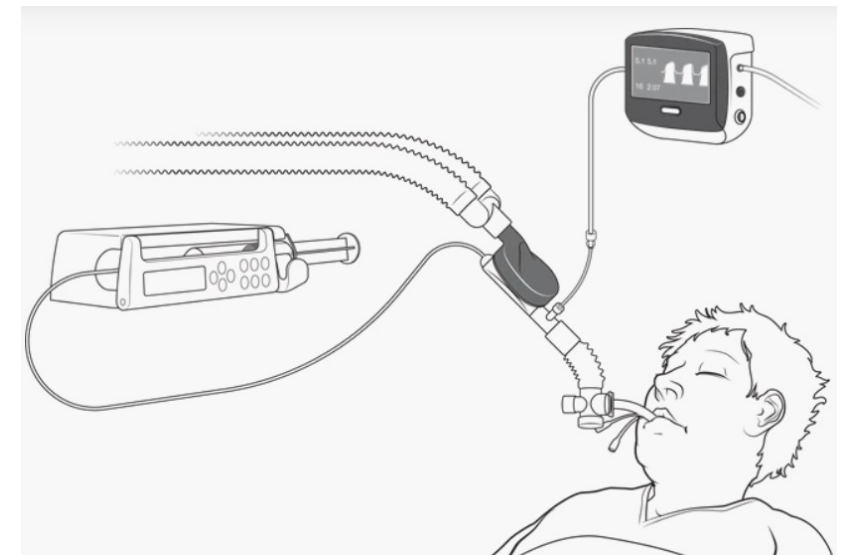
排気ガスフィルターにより薬剤を吸着する必要がある

上記理由で薬剤に加えて、**デバイスのコスト**がかかってしまう

背景 Anesthetic conserving device



呼気中の吸入麻酔薬はリフレクターの機能により保持。
呼気中の薬剤は排気ガスフィルターに吸着され、
環境への汚染はない。



<https://www.sedanamedical.com/>

背景 — 静脈麻酔薬 —

ジャーナルクラブ
東京ベイ・浦安市川医療センター
救急集中治療科 加藤 久貴先生のスライドを転載

ICUで使用する鎮静薬は、**プロポフォール**、**ベンゾジアゼピン**、**デクスメトミジン**などが主流。

問題点

覚醒遅延



プロポフォール注入症候群(PRIS)



せん妄



徐脈・低血圧



背景 —吸入麻酔薬—

ジャーナルクラブ
東京ベイ・浦安市川医療センター
救急集中治療科 加藤 久貴先生のスライドを転載

イソフルラン(ISO), セボフルラン(SEV), デスフルラン(DES).

利点

早期覚醒



抜管時間短縮



麻薬使用量の減少



Intensive Care Med 2011;37:933

肝・腎障害患者でも使用可能



蓄積性の減少



容易なモニタリング



臓器保護効果



J Clin Monit Comput 2018;32:667

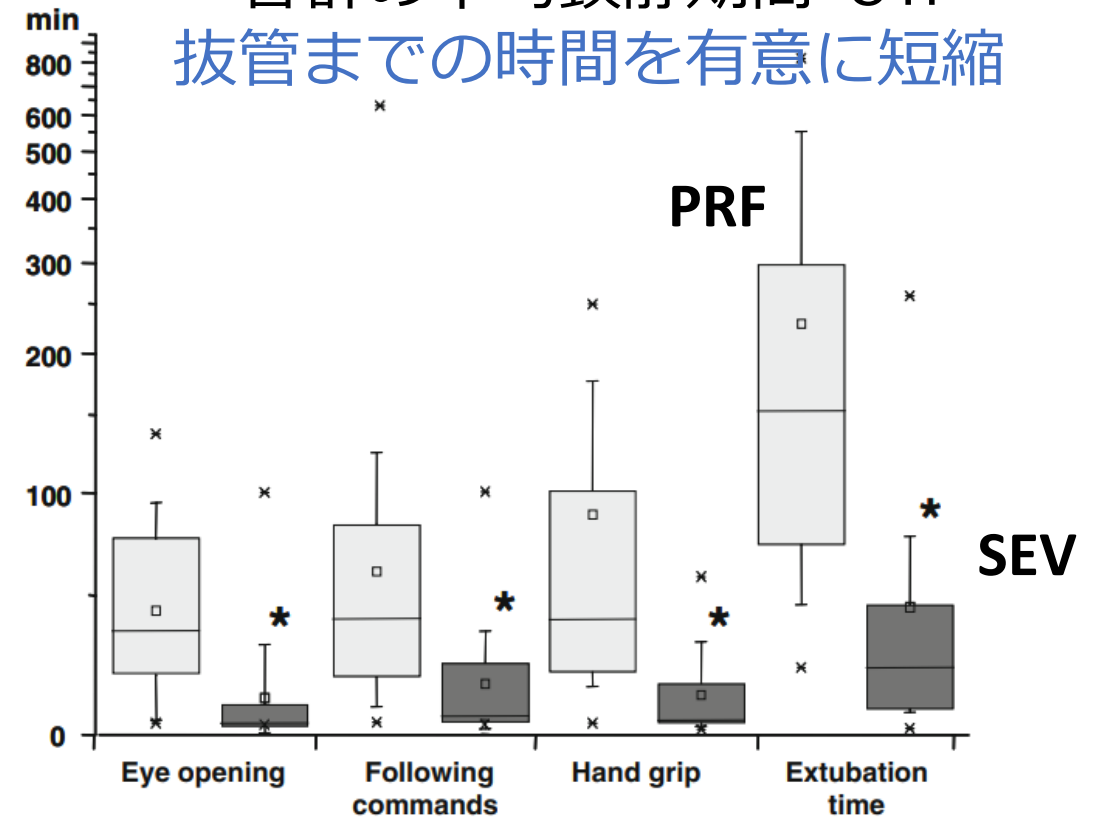
Kerstin D. Röhm
Michael W. Wolf
Thilo Schöllhorn
Alexander Schellhaass
Joachim Boldt
Swen N. Piper

Short-term sevoflurane sedation using the Anaesthetic Conserving Device after cardiothoracic surgery

Intensive Care Med. 2008 ;34:1683-9.

P	CABG 術後
I	SEV による鎮静 (N = 35)
C	PRF による鎮静 (N = 35)
O	抜管までの時間

各群の平均鎮静期間 8 h
抜管までの時間を有意に短縮



背景

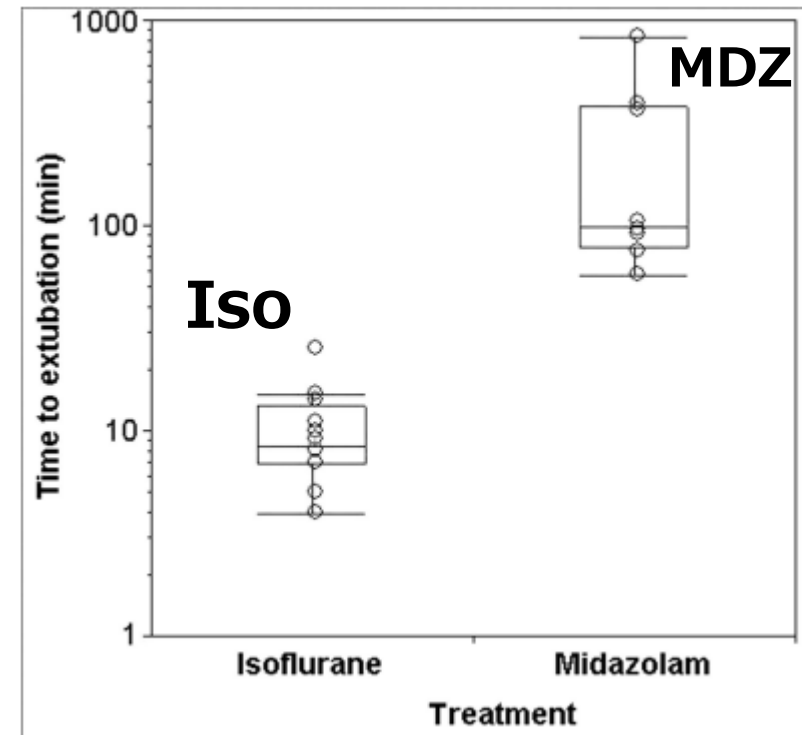
Critical Care Medicine

Prolonged isoflurane sedation of intensive care unit patients with the Anesthetic Conserving Device

各群の平均鎮静期間 48 h

P	12h 以上のMV管理
I	Iso による鎮静 (N = 20)
C	MDZ による鎮静 (N = 20)
O	抜管までの時間

抜管までの時間を有意に短縮



Crit Care Med. 2004;32:2241-6.

Malcie Mesnil
Xavier Capdevila
Sophie Bringuier
Pierre-Olivier Trine
Yoan Falquet
Jonathan Charbit
Jean-Paul Roustan
Gerald Chanques
Samir Jaber

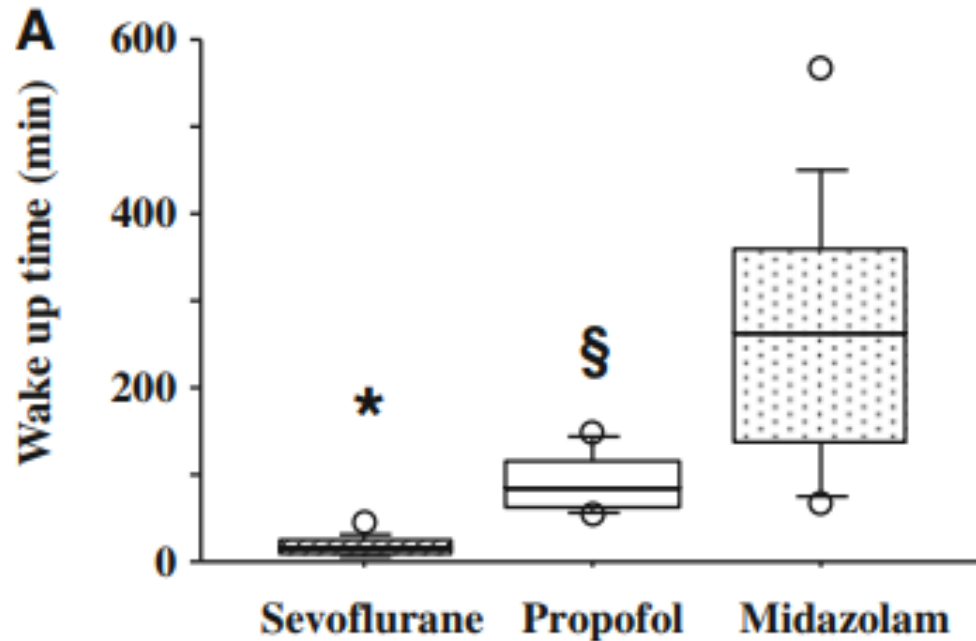
Long-term sedation in intensive care unit: a randomized comparison between inhaled sevoflurane and intravenous propofol or midazolam

P	24h以上のMV管理
I	SEV による鎮静 (N = 20)
C	PRF or MDZ による鎮静 (N =各20)
O	覚醒と抜管までの時間

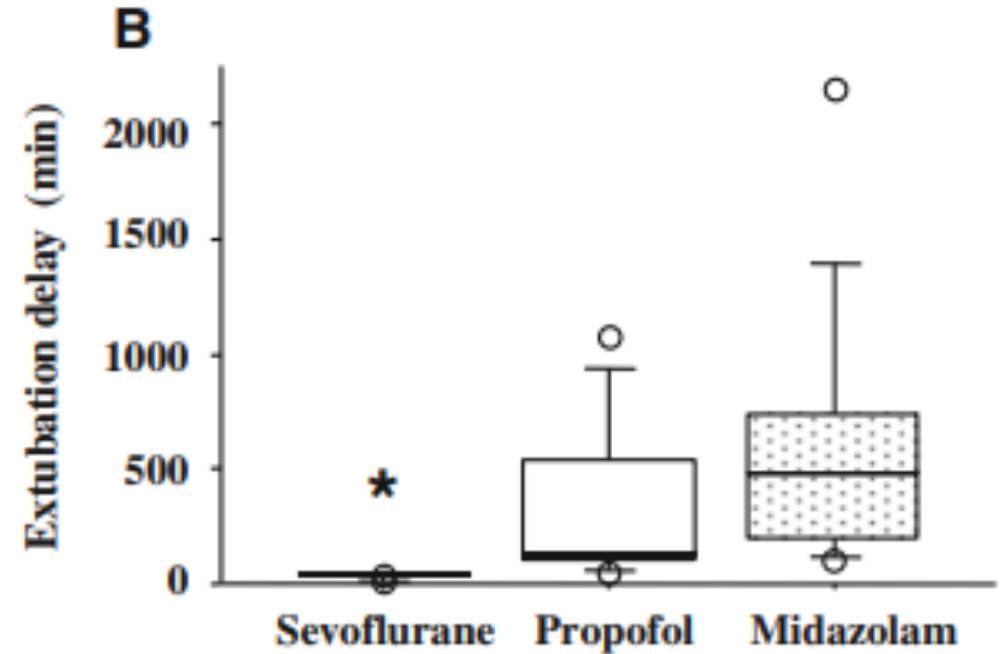
各群の平均鎮静期間 50 h

背景

覚醒までの時間(分)



抜管までの時間(分)



SEVによる鎮静はどちらも有意に短縮

背景

Inhaled isoflurane via the anaesthetic conserving device versus propofol for sedation of invasively ventilated patients in intensive care units in Germany and Slovenia: an open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial

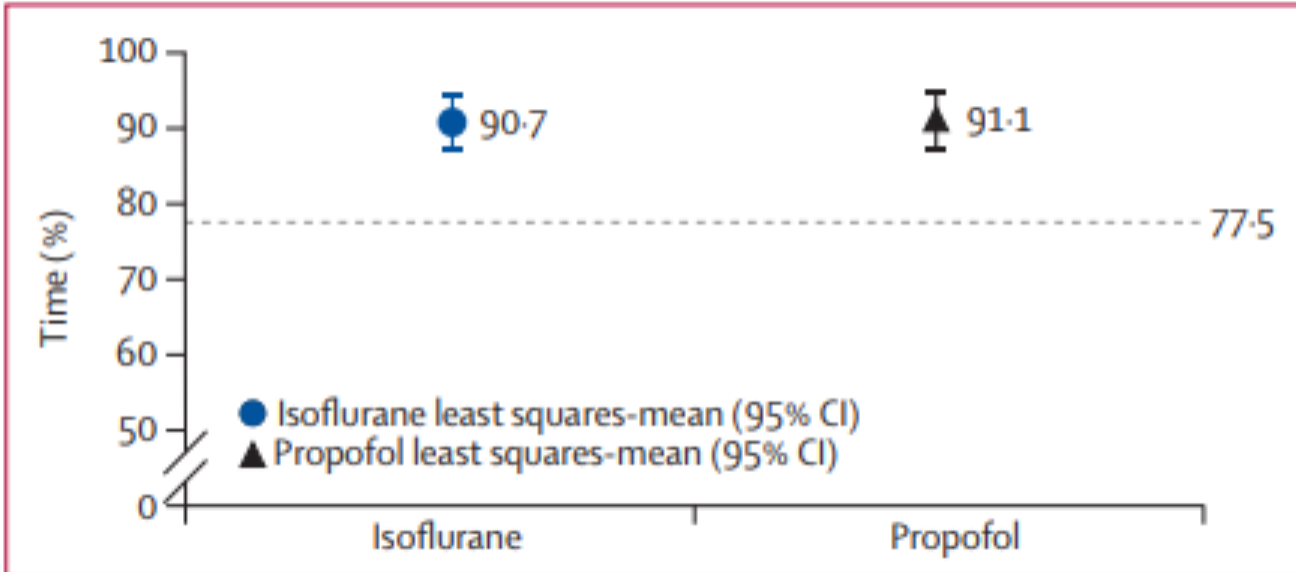
Lancet Respir Med. 2021;9:1231-1240.

P	24h以上MV管理を要するICU患者
I	Iso による鎮静 (N = 150)
C	PRF による鎮静 (N = 151)
O	RASS -1~-4 で管理された時間の割合

各群の鎮静期間 36-48 h

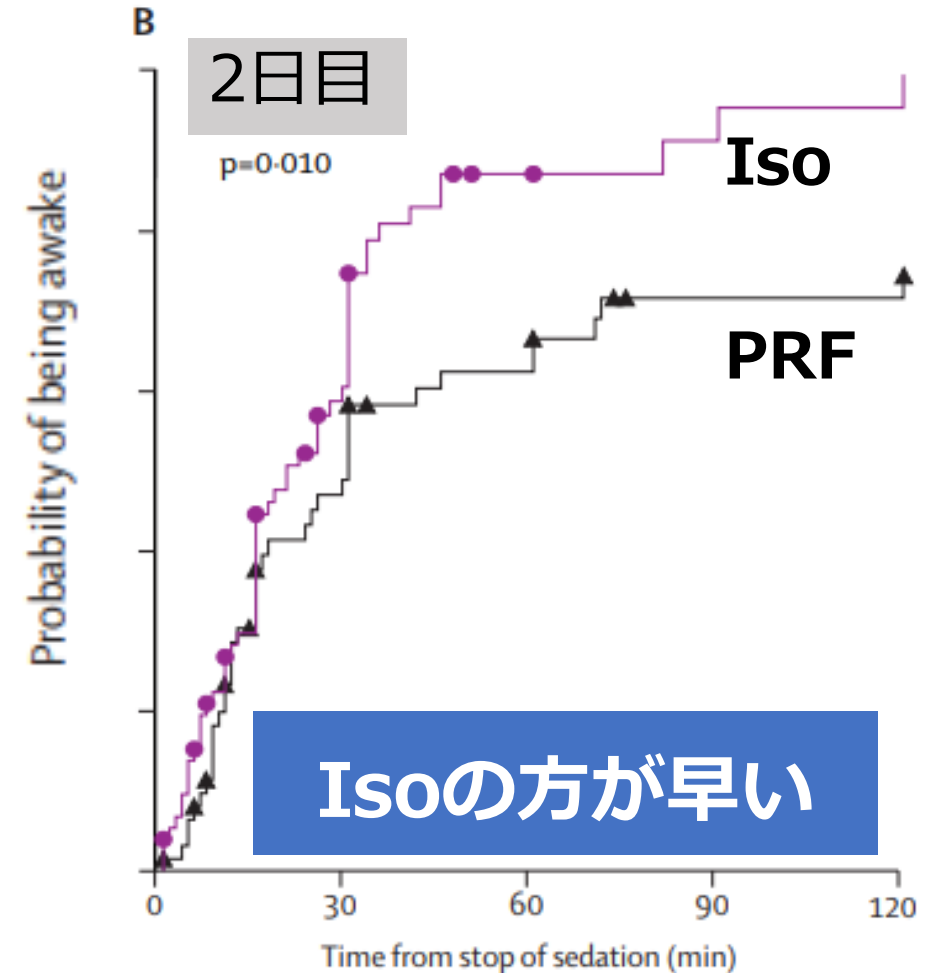
背景

目標RASSで推移した時間



有意差なし

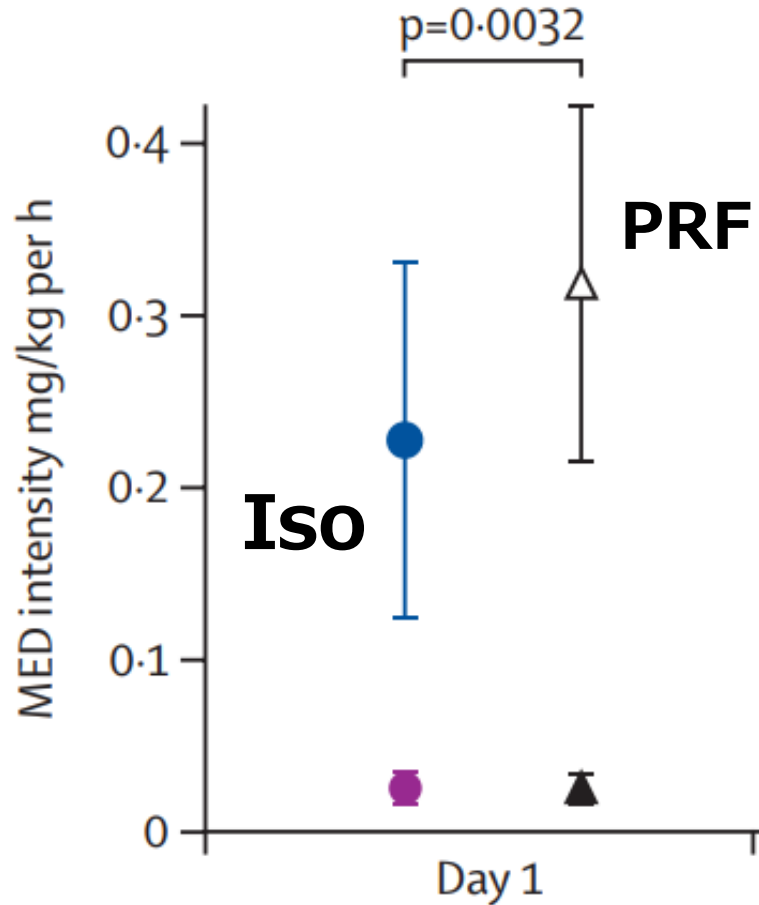
覚醒までの時間(分)



Isoの方が早い

背景

Opioid 投与量



Isoの方が有意に少ない

モルヒネ等力価強度

PRF 0.32 mg/kg/h

Iso 0.22 mg/kg/h

Lancet Respir Med. 2021;9:1231-1240.

背景のまとめ - 吸入麻酔薬

分かっていること

- ・ 鎮静薬の効果は 静注薬と比較して同等
- ・ (特に長時間使用で) 覚醒までの時間は早い
- ・ 麻薬の投与量が静注薬と比べて少なくなる

分かっていないこと

- ・ 長時間投与(>48h以上、特にSEV)での安全性と効果

本日の論文

Prolonged sedation with sevoflurane in comparison to intravenous sedation in critically ill patients – A randomized controlled trial

Jens Soukup, MD^{a,b}, Peter Michel^b, Annett Christel^b, Gregor Alexander Schitteck, MD^c, Nana-Maria Wagner, MD^d, Patrick Kellner, MD^{e,*}

J Crit Care. 2023;74:154251.
PMID: 36640476

本日の論文

P	48h以上のMV管理が見込まれるICU入室患者
I	SEV による鎮静
C	PRF/MDZ による鎮静
O	目標のRASSで経過した時間 & 抜管までの時間

Methods

研究デザイン： 前向きランダム化比較研究

研究期間： 2012年1月～2012年12月

参加施設： ドイツ外科系ICU単施設

Inclusion criteria

- ・ 18歳以上の成人
- ・ 48h 以上の鎮静管理が必要と見込まれる
- ・ 侵襲的人工呼吸管理を要する
- ・ 代理人から署名による同意書を取得

Exclusion criteria

- 48時間以上鎮静の適応がない
- すでに48h を超える鎮静薬の投与
- 妊婦
- 急性肝不全
- 重度の肺疾患（既存のガス交換能の低下した領域の存在、大量の分泌物を伴う無気肺）
- 生命予後が不良と見込まれる

Randomization

ランダム化

研究への組み入れが決まった時点で封筒法による
割り付けを行い、以下の2つのグループにランダム化

“Group P” : 静注薬による鎮静

“Group S” : セボフルランによる鎮静

鎮静のプロセス

割り付け

PRF → 4日目以降は**MDZ**に切替
目標RASS(0 ~ -5)に応じて投与量の調整

2時間毎 RASS 評価、鎮静薬の調整

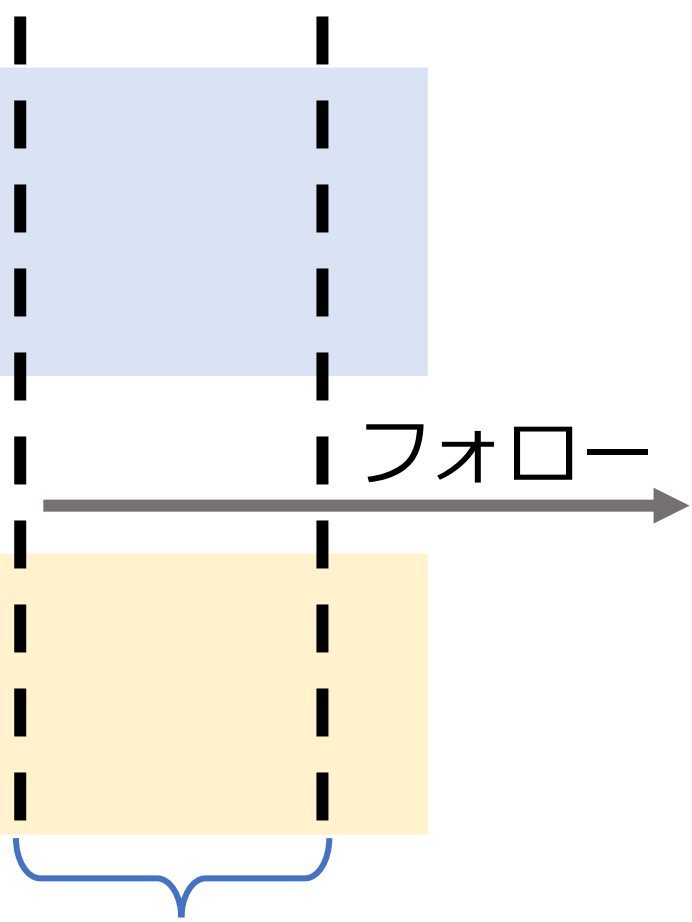
SEV
初期投与量 8 ml/h 0.5 ~ 1.0 ml/h ずつ調整

目標のRASSを達成した時間の割合(%) ⇨

Primary
outcome

鎮静 off 抜管 3日後

フォロー



Intervention

- 鎮痛薬は両群で **レミフェンタニル** を使用
手術時からsufentanil が継続された場合はsufentanil を使用
- SEVの投与には **AnaConDa[®] system** を使用
- 100mlの死腔がありetCO₂を一定に保つため換気を調整
- 気管切開は臨床的経過を踏まえ診療チームの判断で施行

Outcome ①

Primary outcome

- 目標の鎮静深度(RASS)で経過した時間(%)
- 鎮静中断から抜管
 - or 気切者での十分な自発呼吸出現(以下SB)までの時間(分)

Outcome ②

Secondary outcome

- 循環動態 (MAP、循環作動薬の投与量)
- 鎮静中のオピオイドの投与量
- ICU滞在日数、入院日数
- 有害事象

Adverse events (AE) : 薬剤投与後に発生した望ましくない事象

Severe AE : AEのうち死亡、入院期間延長、機能低下に関わるのもの

Statistical Analysis

• Sample size

PRF での鎮静後のSBまでの時間を 132 分と見積り

Crit Care. 2006;10:R91.

SEV での鎮静後のSBまでの時間を 22.8 分と見積り

同施設での14名の患者のデータ, unpublished

有意水準 5%、検出力 80%、drop out 5% として各グループ 50名

• 検定

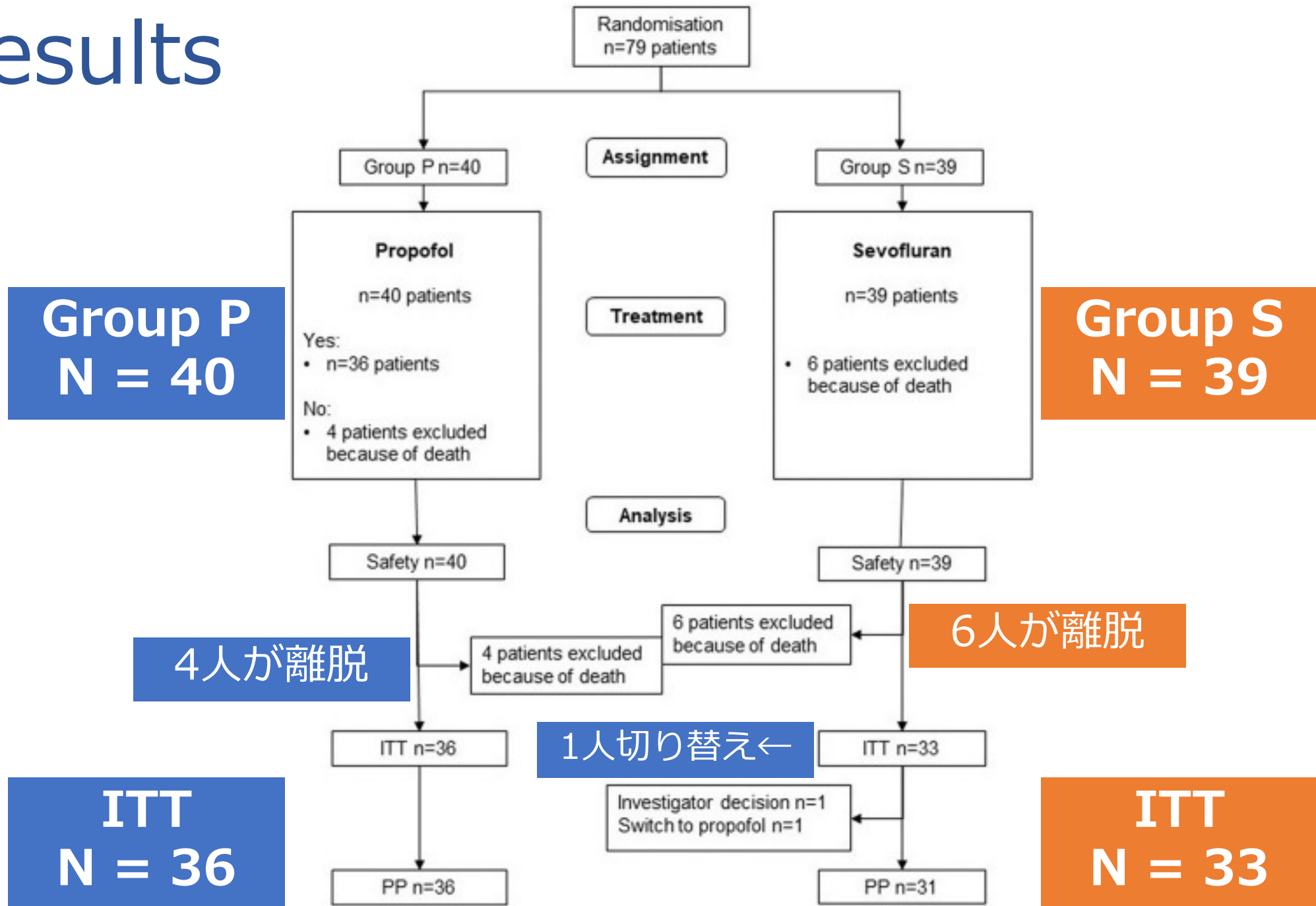
Primary outcome : ITT 解析 かつ 以下の検定

正規分布適合度検定 : Kolmogorov-Smirnov-Test

Parametric 検定 : ANOVA

non Parametric 検定 : Mann-Whitney-U Test

Results



Results – patient characteristics

	group P n = 36	group S n = 33	p
Sex (m/f)	23/13	26/7	0.173
Age (years)			
median (Q1 - Q3)	65 (53–72.5)	66 (49–73)	0.791
Weight (kg)			
median (Q1 - Q3)	77.5 (67–90)	85 (75–100)	<u>0.0204</u>
Size (cm)			
median (Q1 - Q3)	170 (165–180)	176 (170–181.5)	<u>0.0386</u>
BMI			
median (Q1 - Q3)	26.1 (22.9–29.9)	26.9 (25.2–32.9)	0.145
SAPS II			
median (Q1 - Q3)	40 (29–49)	38 (31–45)	0.801
Reason for sedation			
Postoperative*	23	23	
Sepsis*	4	1	
Cardiac illness*	2	0	
Pulmonary illness*	8	7	
Neurological/neurosurgical*	12	14	
Other*	0	2	

平均年齢 65 歳

体重 77.5 kg vs 85 kg

身長 170 cm vs 176 cm

BMI 26

SAPS II 39

鎮静の理由は術後が最多

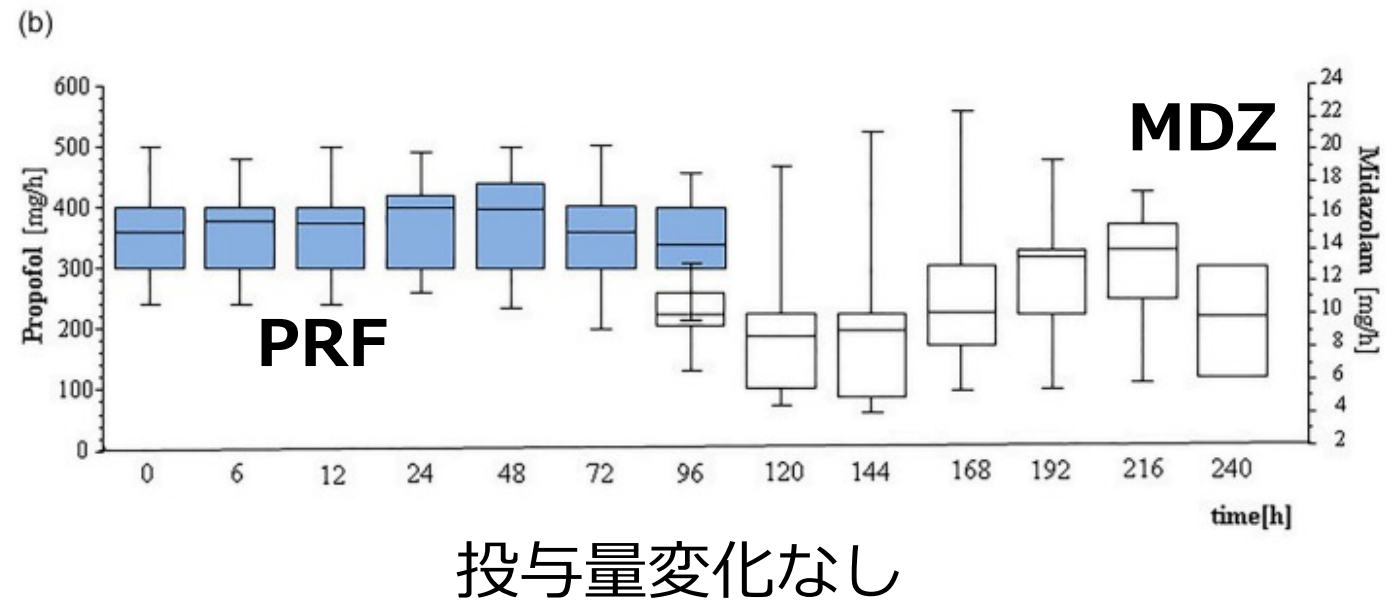
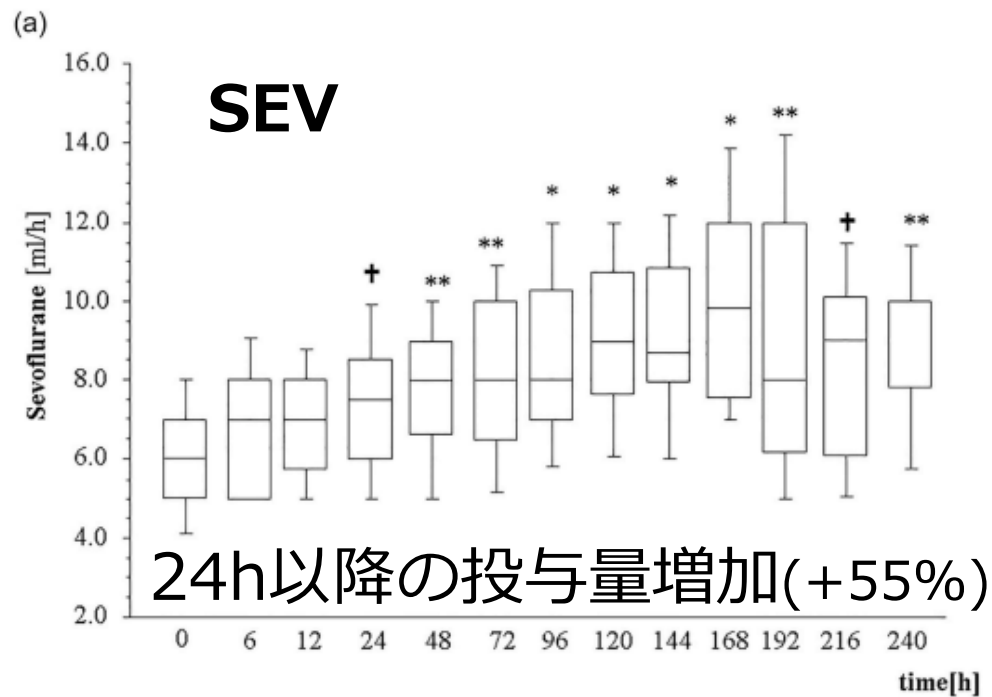
肺疾患 (8 人 vs 7 人)

神経疾患 (12 人 vs 14 人)

Results – treatment characteristics

鎮静期間： SEV **137 h** vs PRF/MDZ **94.7 h** $p=0.1011$

RASS(実際)： SEV **-3.7** (-3.9~-3.0) vs PRF/MDZ **-3.5** (-3.9~-3.0) $p=0.46$



Results – Primary outcome

SEV群 はSBまでの時間を有意に短縮

	SEV	PRF/MDZ	p値
目標RASSを達成した時間割合 (%)	90.8 % (77.7 to 97.2)	83.2 % (63.9 to 96.1)	0.345
鎮静中断からSBまでの時間 (分)	26 min (13 to 62)	375 min (74 to 2830)	< 0.001

中央値 (IQR; Q1 to Q3)

Results – opioid requirement

オピオイド投与量はPRF/MDZ群で有意に少ない

	SEV	PRF/MDZ	p値
Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{h}$)	500 $\mu\text{g}/\text{h}$ (364 to 550)	400 $\mu\text{g}/\text{h}$ (300 to 500)	0.007
Sufentanil ($\mu\text{g}/\text{h}$)	40 $\mu\text{g}/\text{h}$ (23 to 50)	30 $\mu\text{g}/\text{h}$ (29 to 40)	0.008

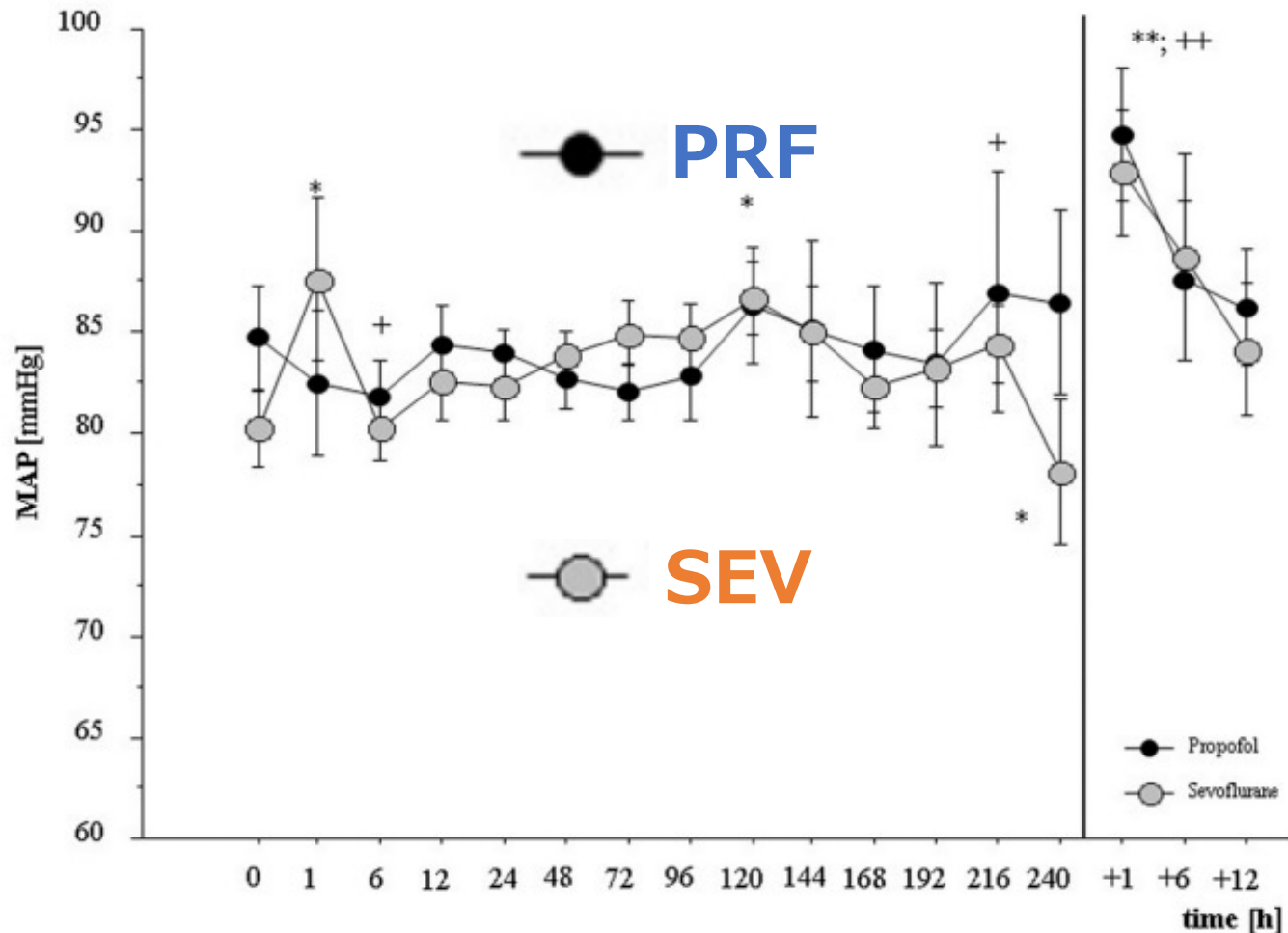
Results – ventilation

有意差なし

	SEV	PRF/MDZ	P値
MV 管理期間(h)	396 h (281 to 556)	326 h (220 to 585)	0.829
気管切開	33/36人	27/33人	n.s.

Results – Hemodynamics

両群でMAPに有意差なし



循環作動薬の投与量

	SEV n = 39	PRF/MDZ n = 40
NAD	N = 2 0.13-0.14 µg/kg/min	N = 1 0.15 µg/kg/min
DOB	N = 6 1.9-5.0 µg/kg/min	N = 11 1.0-5.2 µg/kg/min

Results – Secondary outcome

	SEV	PRF/MDZ	p値
ICU滞在日数 (日)	21.9 日 (16.4 to 32.0)	22.4 日 (15.7 to 35.6)	0.683
入院日数 (日)	29.4 日 (18.9 to 40.1)	33.2 日 (22.4 to 42)	0.296

Results – Adverse Events (AE)

	SEV	PRF/MDZ
AE	23/39	14/40
Severe AE	9/39	7/40
内容	2; 脳浮腫 2; 敗血症 1; AKI 1; 肺塞栓 1; 肺炎 1; 多臓器不全 1; ICP 亢進	2; 呼吸不全 2; 敗血症 1; 出血 1; 肺塞栓 1; 心筋梗塞

有意差はなかった

悪性高熱症やPRISの発症なし

Results – まとめ

- SEVはPRF/MDZ に比べて有意にSBまでの時間を短縮
- SEVはPRF/MDZ に比べて有意に麻薬投与量を多く要した
- 循環動態への影響、ICU・院内滞在日数、有害事象 には有意差はない

Discussion – サンプルサイズについて

PRF での鎮静後のSBまでの時間を 132 分と見積り

SEV での鎮静後のSBまでの時間を 22.8 分と見積り

	SEV	PRF/MDZ	p値
鎮静中断からSB までの時間 (分)	26 min (13 to 62)	375 min (74 to 2830)	< 0.001

SEVでの鎮静後のSBまでの時間をほぼ見積りと変わらなかった。

PRFでの鎮静後のSBまでの時間は実際は長くなった。先行研究より鎮静期間が

長かったためと考えられる。(18.5 h vs 94.7 h)

Crit Care. 2006;10:R91.

Discussion – サンプルサイズについて

Patient demography and baseline characteristics

	Remifentanil/propofol	
Number of patients analysed	39	年齢 65 歳
Mean age (years)	65 ± 8.1	
Male/female	30/9	心臓血管外科術後
Mean height (cm)/weight (kg)	169.9 ± 8.8/80.1 ± 12.7	169 cm/ 80 kg
ASA physical status (I/II/III)	0/0/39	
Type of surgery ^a		
Bypass surgery	33	
Valve surgery	11	SAPS II 37.6
Mean ejection fraction (%) at screening	49.5 ± 12.7	
Mean SAPS II on admission	37.6 ± 14.2	

先行研究との患者背景に大きな差異なし。

Discussion – MV 管理期間に差はなかった

	SEV	PRF/MDZ	P値
MV 管理期間(h)	396 h	326 h	0.829
鎮静中断からSBまでの時間(分)	26 min	375 min	< 0.001

鎮静中断からSBまでの時間は短縮したが、MV管理期間に差はなかった。

鎮静を中断するまでのMV期間が長いことが影響した可能性がある。

Discussion – 患者背景での体重の違い

	group P n = 36	group S n = 33	p
Sex (m/f)	23/13	26/7	0.173
Age (years)			
median (Q1 - Q3)	65 (53–72.5)	66 (49–73)	0.791
Weight (kg)			
median (Q1 - Q3)	77.5 (67–90)	85 (75–100)	<u>0.0204</u>

体重はPRF/MDZ 群で有意に軽かったが、SEV 群に優位な結果が出た。

Discussion – 鎮静レベルについて

Results – treatment characteristics

鎮静期間： SEV **137 h** vs PRF/MDZ **94.7 h** $p=0.1011$

RASS(実際)： SEV **-3.7** (-3.9~-3.0) vs PRF/MDZ **-3.5** (-3.9~-3.0) $p=0.46$

鎮静レベルが両群で $-3.7 / -3.5$ と深い鎮静レベルであった。

ICUでの一般的なRASS $-2.0 \sim 0$ とは異なる。

深い鎮静を要した理由は本文中には特に記載なし。

Discussion – オピオイド投与量

Results – opioid requirement

オピオイド投与量はPRF/MDZ群で有意に少ない

	SEV	PRF/MDZ	p値
Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{h}$)	500 $\mu\text{g}/\text{h}$ (364 to 550)	400 $\mu\text{g}/\text{h}$ (300 to 500)	0.007
Sufentanil ($\mu\text{g}/\text{h}$)	40 $\mu\text{g}/\text{h}$ (23 to 50)	30 $\mu\text{g}/\text{h}$ (29 to 40)	0.008

オピオイドの投与量は過去の研究とは異なり、SEV 群で多い結果となった。

過去の研究より鎮静期間が長いこと、鎮静レベルが深く RASS – 5 も含むこと

BPS が研究のプロトコルに入っていないことなども影響？

Limitations

- 非盲検であること
- 単施設研究である。かつ、Nが少ない
- ほとんどの患者が気管切開を受けている
- 静注群で 96h以降 MDZに切り替えるプロトコル
- PRFのみで管理された群のsubgroup解析はない
- BPSがプロトコルになくオピオイドの使用詳細が不明

Strengths

- 過去の研究より鎮静期間が長い(100h超)患者を対象
- MV管理期間も過去の研究より長い(13-15日)

Conclusion

48時間以上の人工呼吸管理を要する患者の鎮静に

SEVを使用することは、静注の鎮静薬と比べて

鎮静を中断してから自発呼吸出現までの時間が短縮した。

批判的吟味

内的妥当性

- ・ ランダム化試験
- ・ オープンラベル
- ・ 欠損データなし ITT 解析
- ・ 事前にプロトコルが発表されている
- ・ Sample 数は事前に設計された各 50 より10 少ない40であった

外的妥当性

- ・ ドイツ国内のみでの研究
- ・ 術後で100時間程度の鎮静を要する症例は比較的少ないと思われる
- ・ ほとんどの患者が気切を受けている

私見

当院で比較的長期に鎮静が必要となるのはNeuro or ARDSが多い。

本研究の対象者も半分程度がneurological/neurosurgical 患者であり、

今後の使用も検討できそう。

コスト面やスタッフのデバイス/薬への不慣れも無視できない。