

**JSEPTIC**

*Journal Club*

Journal Club

# 心臓外科術後患者における デクスメデトミジンの術後せん妄予防効果

2024年5月21日

奈良県総合医療センター 集中治療科

梶野 超生 / 立木 規与秀





# Prevention of post-operative delirium using an overnight infusion of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: a pragmatic, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Olivier Huet<sup>1\*</sup>, Thomas Gargadennec<sup>1</sup>, Jean-Ferréol Oilleau<sup>1</sup>, Bertrand Rozec<sup>2</sup>, Nicolas Nessler<sup>3</sup>, Adrien Bouglé<sup>4</sup>, Thomas Kerforne<sup>5</sup>, Sigismond Lasocki<sup>6</sup>, Vedat Eljezi<sup>7</sup>, Géraldine Dessertaine<sup>8</sup>, Julien Amour<sup>9</sup> and Xavier Chapalain<sup>1</sup> on behalf of the EXACTUM and the Atlanrea Study Group

# Introduction

# 術後せん妄 (postoperative delirium: POD)

Perioperative Cognition Nomenclature Working Group が周術期に起こるせん妄 (perioperative neurocognitive dysfunction: PND) のうち術後 7 日以内に起こる神経認知障害を **postoperative delirium (POD)** と定義

Evered L et. al. Br J Anaesth 2018 ; 121:1005-1012.

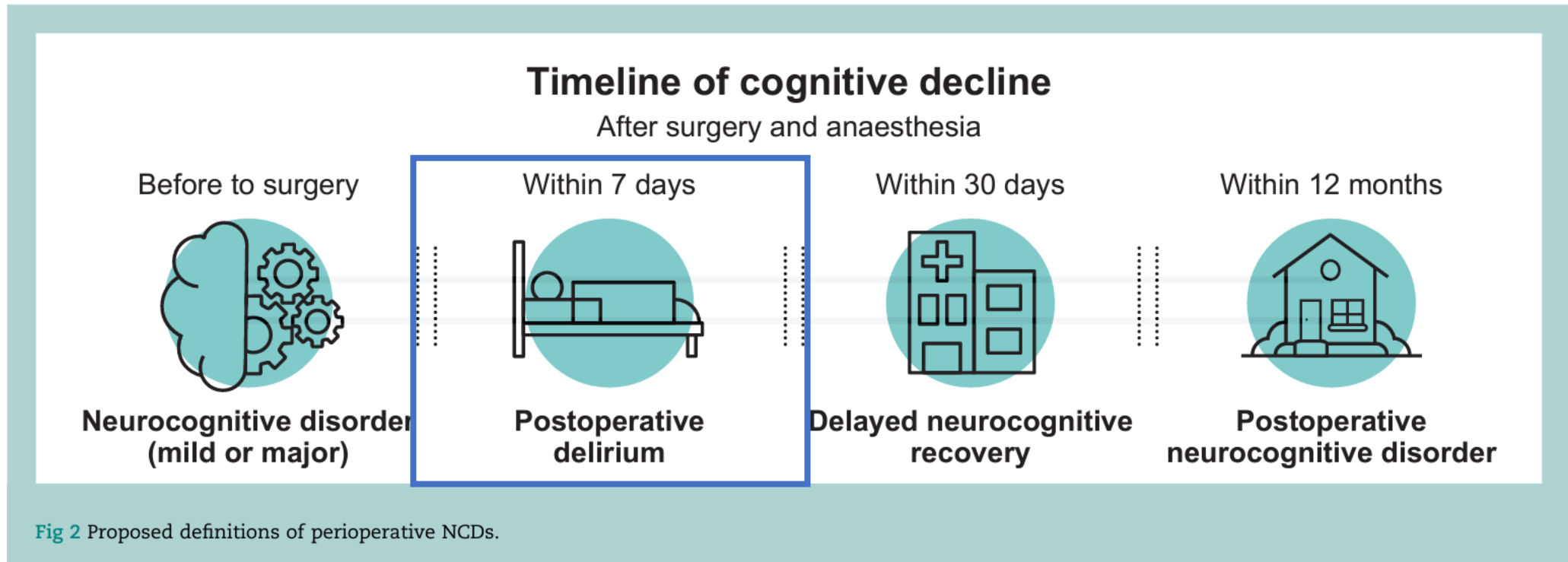


Fig 2 Proposed definitions of perioperative NCDs.

## 心臓外科手術後のPOD

- 心臓外科手術後のPOD発生率は**12-55%と高率**
- POD発生で**死亡率, 再入院率上昇, 認知/運動機能, 退院後QOL低下**

*Sanson G et al. Heart Lung. 2018;47:408–17.  
McPherson JA Crit Care Med. 2013;41:405–13.  
Brown CHT et al. Anesthesiology. 2018;129:406–16.*



**PODのリスク評価/治療/予防が必須**

# Introduction

- PODのリスク評価/治療/予防
- 周術期のデクスメデトミジンの影響
- 睡眠とPODとデクスメデトミジンの関連

## 手術全般 (心臓手術含む) に対するPODの術前リスク

Table 2. Predisposing Factors Associated With Postoperative Delirium					
Identified Predisposing Factors by System					
General	Neuropsychological	Cardiovascular	Respiratory	Gastrointestinal	Renal/Heme
Increasing age	Cognitive impairment	Hypertension	COPD	Diabetes mellitus	Chronic kidney disease
Multiple comorbidities	Dementia	Heart failure	Obstructive sleep apnea	Malnutrition	Biochemistry abnormalities
Severity of illness	Structural disease	Ischemic heart disease	Smoking status	Low albumin	Preoperative anemia
Alcohol or drug abuse	Prior stroke	...	...	Body mass index	...
Low functional reserve or frailty	Depression	...	...	...	...
Disability	Limited cognitive reserve	...	...	...	...
Living in institution	Previous delirium	...	...	...	...

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Christopher G Hughes et al. *Anesth Analg* 2020 130:1572-1590.



### ガイドラインが推奨する評価項目 (moderate, strong)

- (1) 高齢
- (2) ASA-PS  $\geq 3$
- (3) Charlson Comorbidity Index  $\geq 3$
- (4) Mini Mental State Examination Score  $< 25$

Aldecoa C et al. *Eur J Anaesthesiol* 2024 41:81-108.

# 手術全般 (心臓手術含む) に対するPODの周術期リスク

## 術中因子

手術時間,方法  
人工心肺使用  
輸血  
術中の低血圧  
血糖異常  
深すぎる麻酔深度  
(burst suppression)

## 術後因子

貧血  
疼痛  
睡眠障害  
腎障害  
心房細動  
感染  
低酸素,人工呼吸器管理

## 薬剤因子

ベンゾジアゼピン系  
オピオイド  
抗ヒスタミン薬  
スコポラミン  
ケタミン  
メペリジン  
ゾルピデム



## 心臓外科手術におけるPODに関連する周術期リスク

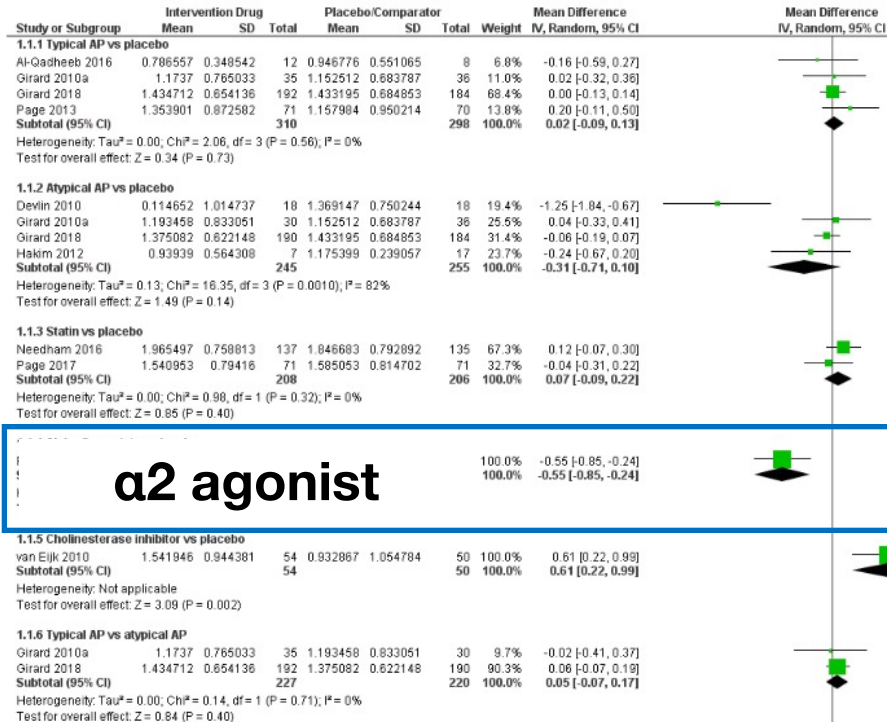
術前: 高齢, 腎機能障害, BMI, 貧血, 過去の心臓手術歴

術中: **CPB time**, 手術時間

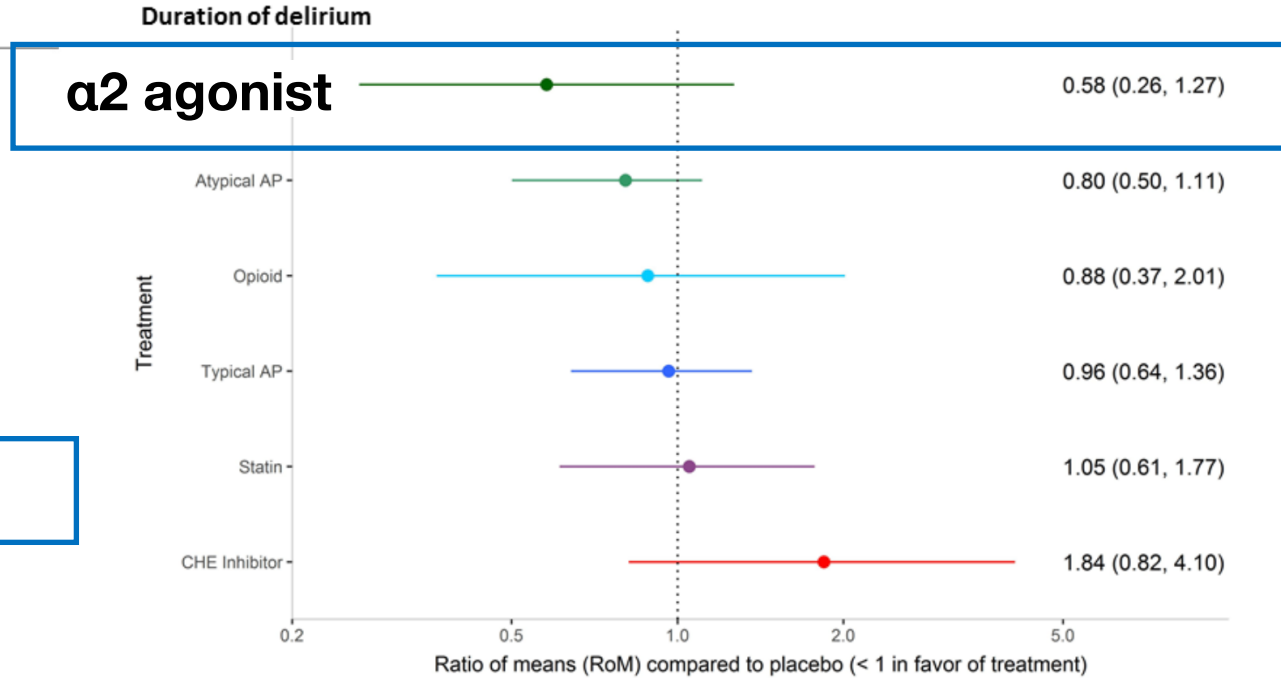
術後: 人工呼吸期間, APACHE II score, 術後腎機能障害, 低酸素血症, 電解質異常

# PODの治療

## ペアワイズメタ解析



## ネットワークメタ解析



その他薬剤(定型抗精神病薬, 非定型抗精神病薬, スタチン, ChE阻害薬) は効果示せず  
α2アゴニストはせん妄期間を短縮する可能性はあるが判然としない



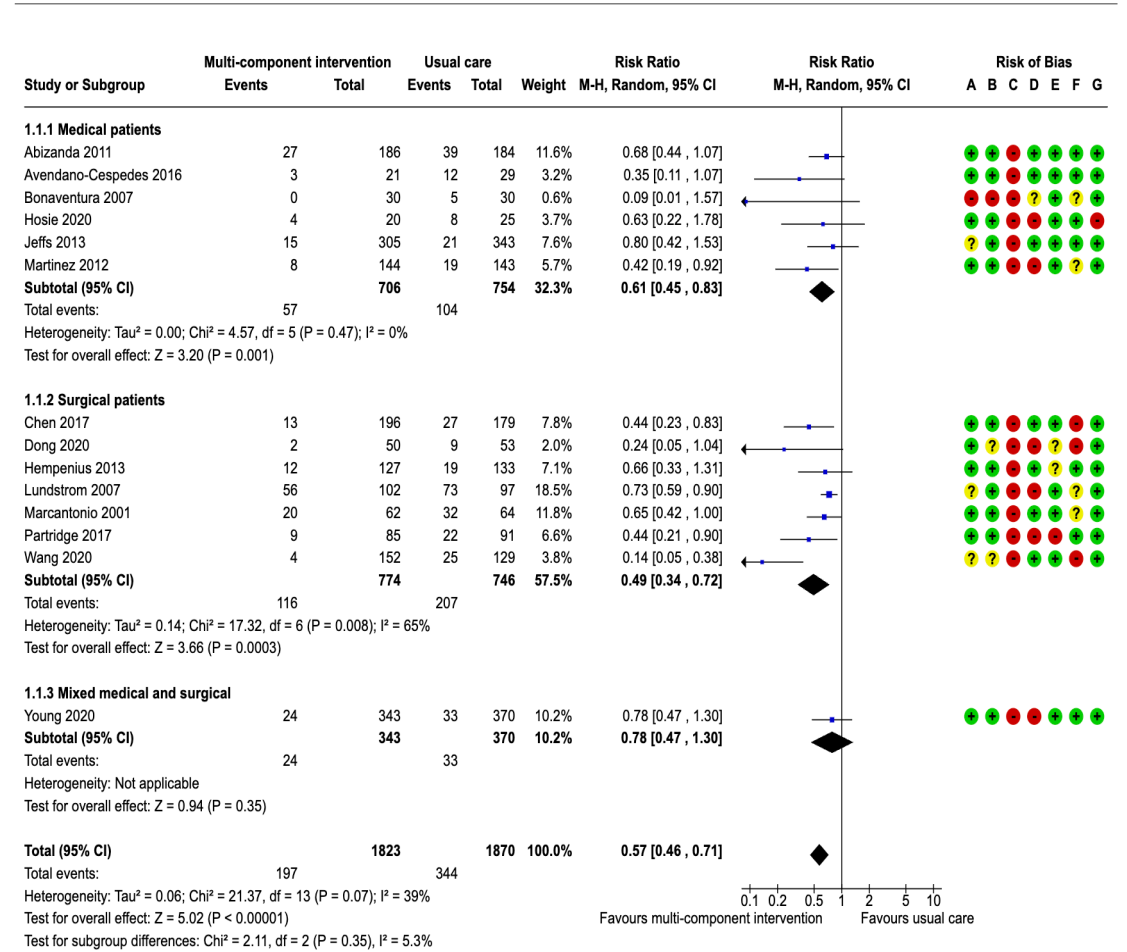
**PODの治療として確実な有効性が示されている薬剤はなし**

# 多角的なせん妄予防の効果

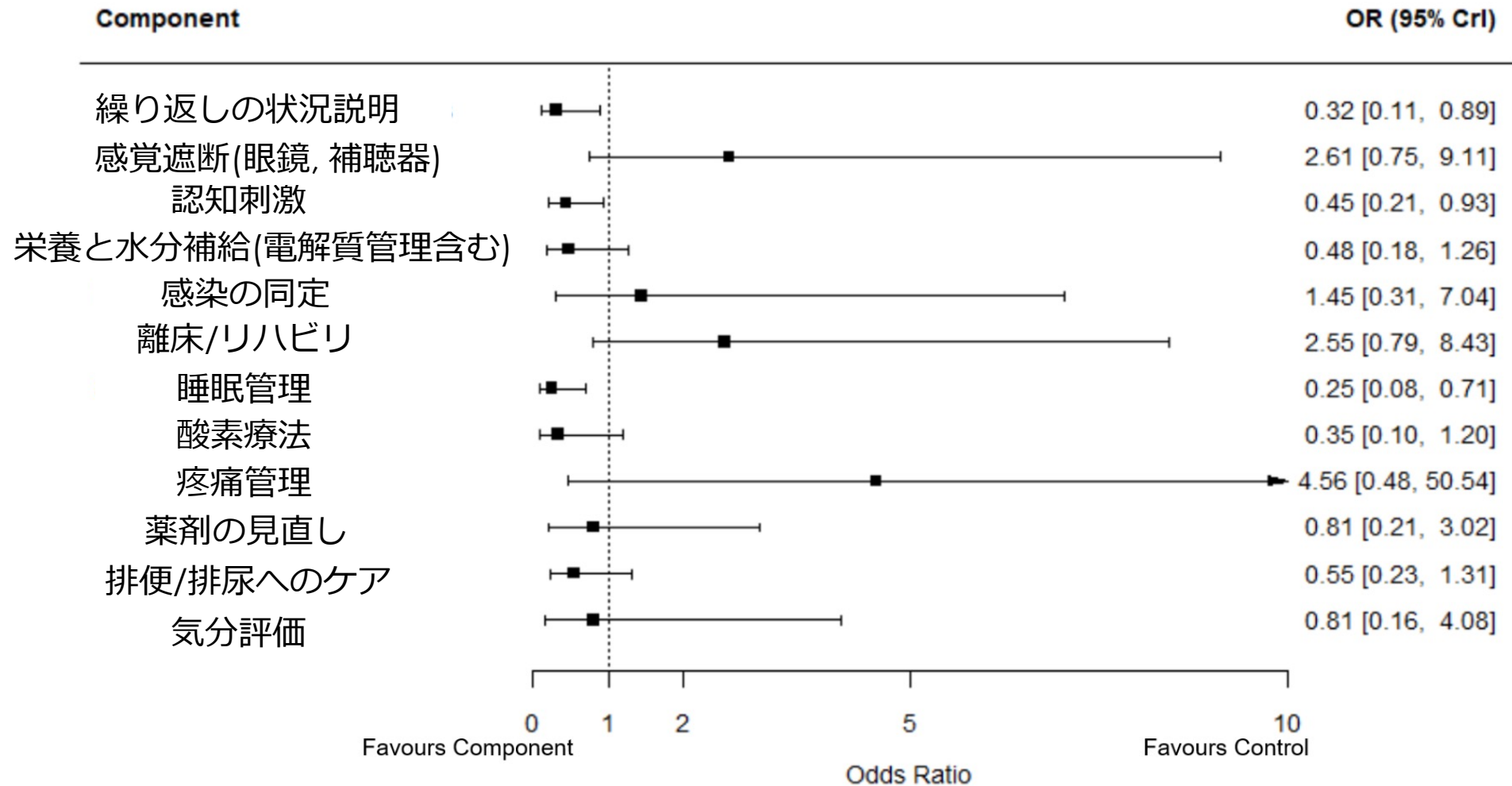
P: 18歳以上の成人入院患者  
 I: **多角的なせん妄予防の介入**  
 C: 一般的ケア  
 O: せん妄発生率/死亡率  
 (22のRCTと5718人が対象)

主要アウトカム  
**せん妄発生率: RR 0.57, 95% CI 0.46-0.71, I<sup>2</sup>=39%**  
**死亡率: RR 1.17, 95% CI 0.79 to 1.74, I<sup>2</sup>=15%**

**多角的なアプローチにより術後せん妄は減少する可能性がある**

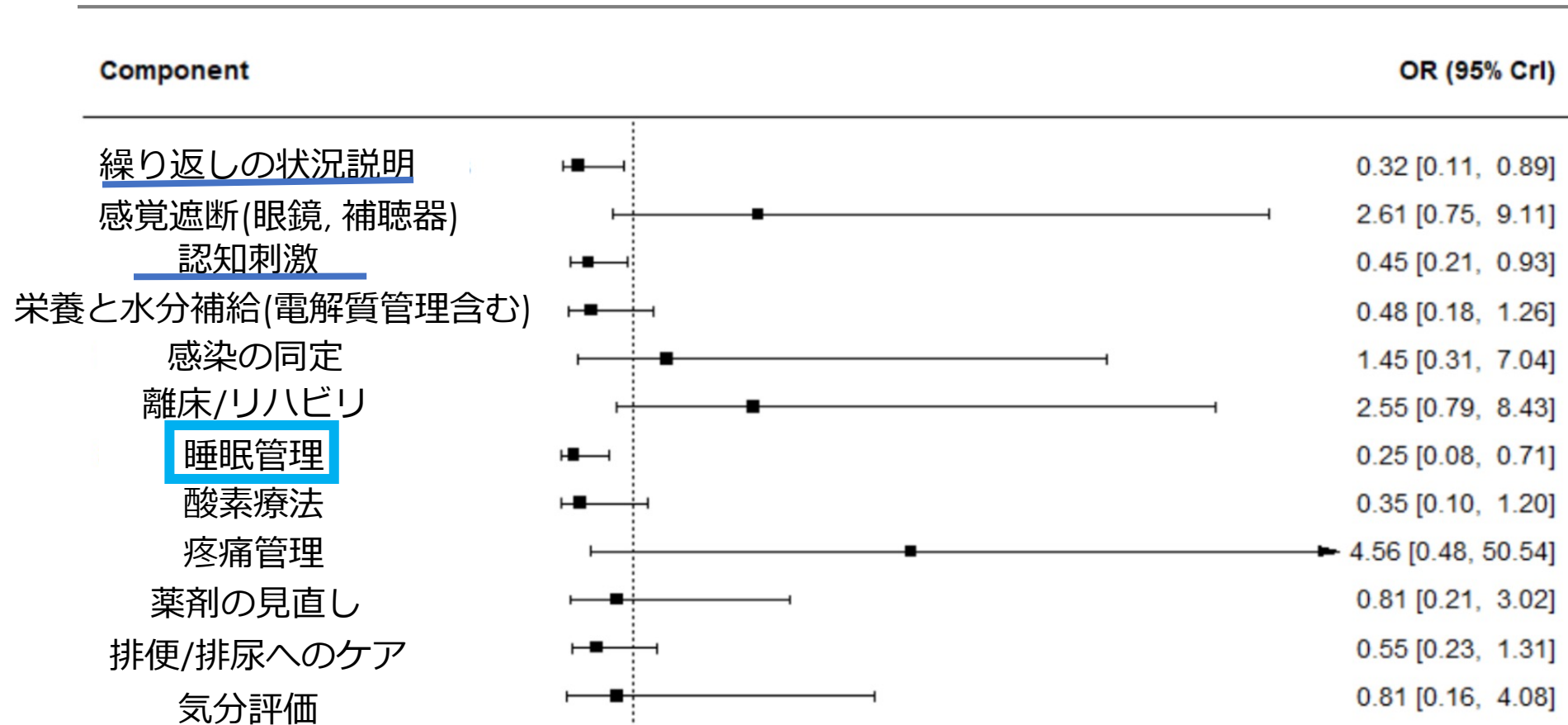


# 多角的なせん妄予防



# 多角的なせん妄予防

Jennifer K B et al. Cochrane Database Syst Rev . 2021 19;:CD013307.



**繰り返しの状況説明** (OR 0.32, 95% CrI 0.11-0.89)

**認知刺激** (OR 0.45, 95% CrI 0.21-0.93)

**睡眠管理** (OR 0.25, 95% CrI 0.08-0.71)

→ **せん妄リスク軽減**

# Introduction

- PODのリスク評価/治療/予防
- 周術期のデクスメデトミジンの影響
- 睡眠とPODとデクスメデトミジンの関連

デクスメデトミジンの周術期のアウトカムへの関与

## 機序と作用

高選択的短時間作用型 $\alpha_2$ アドレナリン受容体作動薬

中枢の青斑核に作用し**抗不安作用/鎮静作用**を示す

## 効果

手術ストレスの軽減

炎症反応の軽減

免疫機能の回復

術後の睡眠の質の改善

J Thorac Cardiovasc Surg 2023 166:1695–1706 e1692  
JAMA Surg. 2019;154:755–66  
Br J Anaesth. 2019;123:777–94  
Anesthesiology. 2016;125:979–91.



術後せん妄へのデクスメデトミジンの予防効果が研究されている

# 心臓外科術後のせん妄へのDEXの効果

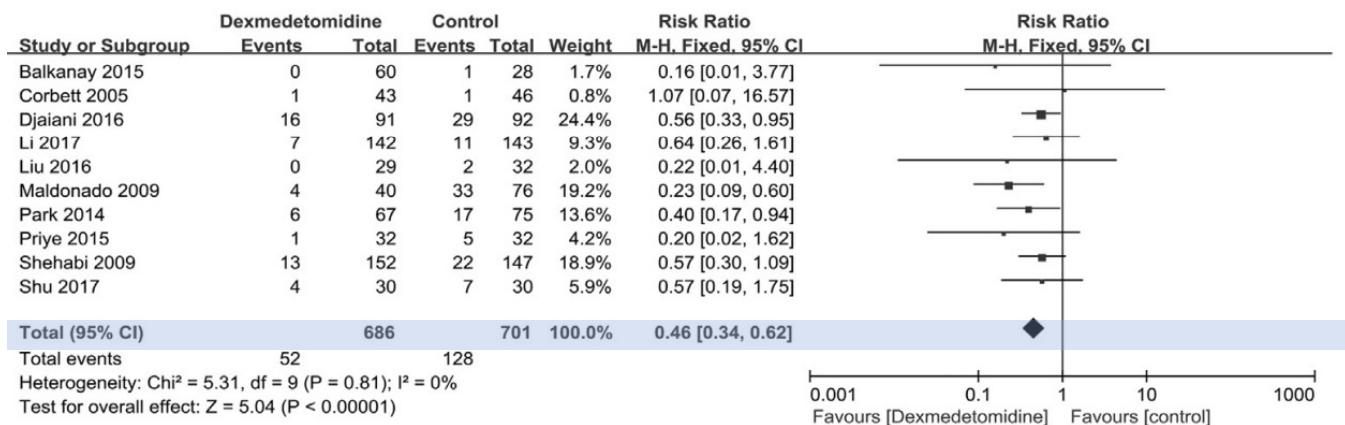


Fig. 3. A forest plot for the incidence of postoperative delirium.

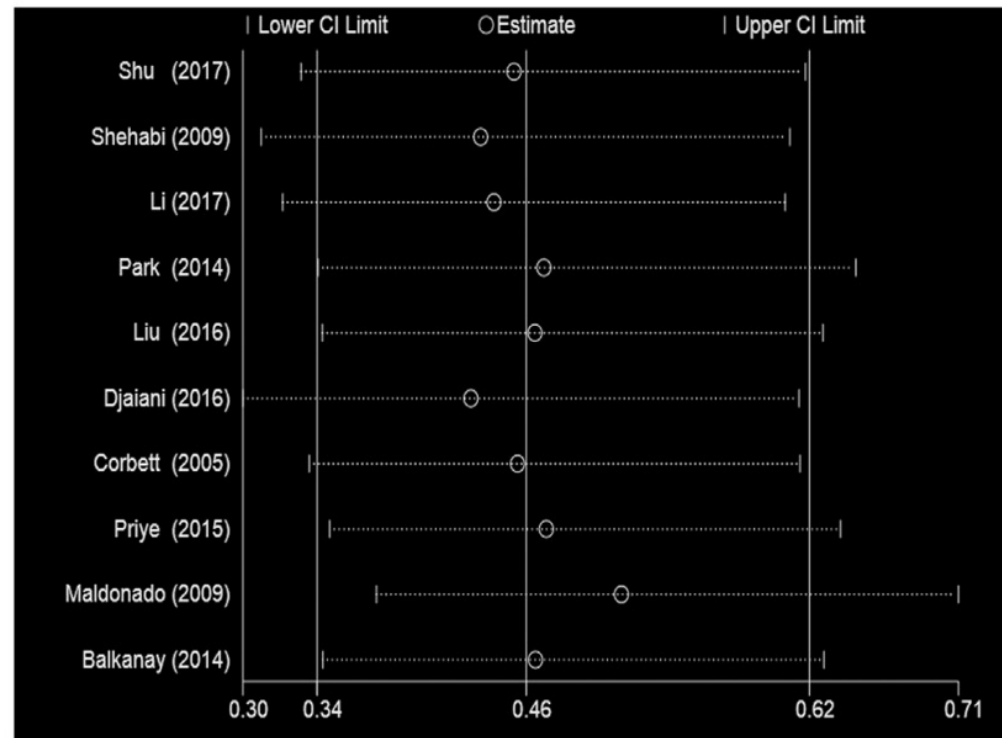


Fig. 4. Sensitivity analysis of the incidence of delirium by excluding each study individually.

**メタ解析でデクスメトミジンはPODを減らす結果 (RR 0.46, 95% CI:0.34-0.62; P < 0.00001)**



# 心臓外科術後のせん妄へのDEXの効果

N数	デザイン	介入群(DEX)	比較群	薬剤投与期間	観察期間	せん妄発生への影響 (OR CI 95%)
118	単施設	0.4 $\mu$ g/kg loading 0.2-0.7 $\mu$ g/kg/h	Prop25-50 $\gamma$ MDZ 0.5-2mg/h	抜管or24hr	3日	0.13 (0.04-0.48)
299	多施設	0.1-0.7 $\mu$ g/kg/h	モルヒネ 10-70 $\mu$ g/kg/h	胸腔D抜去or退室or48hr	5日	0.53 (0.26-1.10)
142	単施設	0.5 $\mu$ g/kg loading 0.2-0.8 $\mu$ g/kg/h	レミフェンタニル 1000-2500 $\mu$ g/h	入室～(終了時期不明)	3日	0.34 (0.12-0.91)
183	単施設	0.4 $\mu$ g/kg loading 0.2-0.7 $\mu$ g/kg/h	Prop25-50 $\gamma$	麻酔導入～抜管	5日	0.46 (0.23-0.93)
85	多施設	0.6 $\mu$ g/kg loading 0.1-0.4 $\mu$ g/kg/h	生食	麻酔導入10分前～ 人工呼吸器管理終了まで	5日	0.62 (0.23-1.65)

# 心臓外科術後のせん妄へのDEXの効果

N数	デザイン	介入群(DEX)	比較群	薬剤投与期間	観察期間	せん妄発生への影響 (OR CI 95%)
118	単施設	0.4 $\mu$ g/kg loading 0.2-0.7 $\mu$ g/kg/h	Prop25-50 $\gamma$ MDZ 0.5-2mg/h	抜管or24hr	3日	0.13 (0.04-0.48)
299	多施設	0.1-0.7 $\mu$ g/kg/h	モルヒネ 10-70 $\mu$ g/kg/h	胸腔D抜去or退室or48hr	5日	0.53 (0.26-1.10)
142	単施設	0.5 $\mu$ g/kg loading 0.2-0.8 $\mu$ g/kg/h	レミフェンタニル 1000-2500 $\mu$ g/h	入室～(終了時期不明)	3日	0.34 (0.12-0.91)
183	単施設	0.4 $\mu$ g/kg loading 0.2-0.7 $\mu$ g/kg/h	Prop25-50 $\gamma$	麻酔導入～抜管	5日	0.46 (0.23-0.93)
85	多施設	0.6 $\mu$ g/kg loading 0.1-0.4 $\mu$ g/kg/h	生食	麻酔導入10分前～ 人工呼吸器管理終了まで	5日	0.62 (0.23-1.65)

# 心臓外科術後のせん妄へのDEXの効果

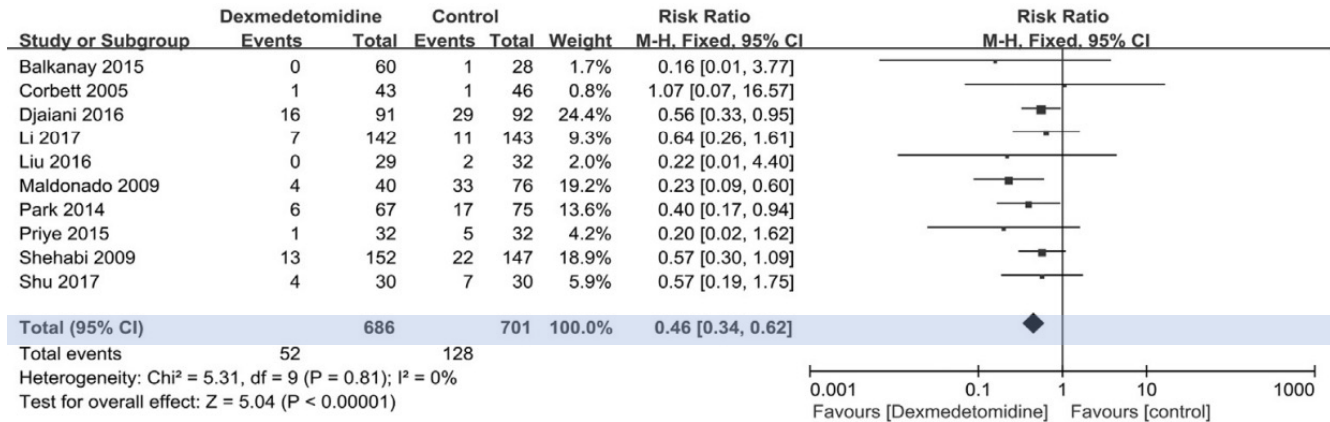


Fig. 3. A forest plot for the incidence of postoperative delirium.

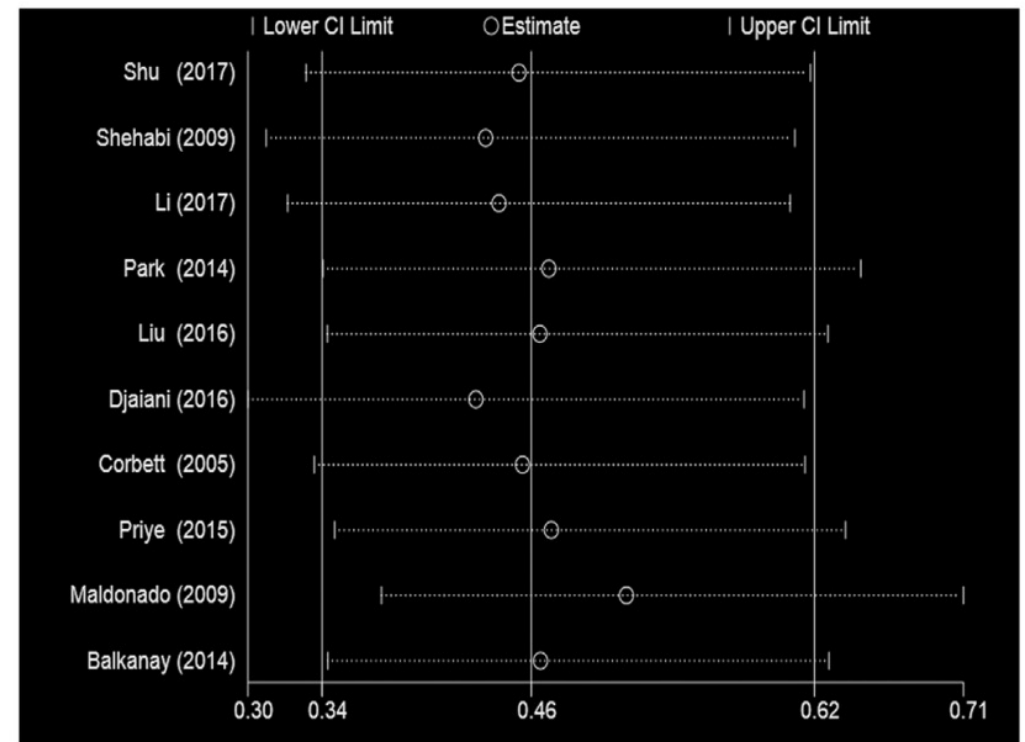


Fig. 4. Sensitivity analysis of the incidence of delirium by excluding each study individually.

**メタ解析でデクスメデトミジンはPODを減らす結果 (RR 0.46, 95% CI:0.34-0.62; P < 0.00001)**

Wu M et al. J Clin Anesth 2018 50:33-42

- 単施設研究が大半/primary outcomeがPOD発生でない研究が半数
- DEXの投与量/投与期間に幅がある
- PODの観察期間に幅がある
- 鎮痛薬/鎮静薬の交絡あり

## N=798 多施設二重盲検RCT

P: CPBを伴う予定心臓外科手術を受ける成人患者(HR>50bpm)

I: 手術開始前:DEX 0.1 $\mu$ g/kg/h. CPB離脱時: 0.2 $\mu$ g/kg/h. 術後: 0.4 $\mu$ g/kg/h. 計24時間投与

C: 生理食塩水投与

O: ICU滞在中～術後5日もしくはは退院までのAf/せん妄発生率

## 主要評価項目

Af発生: 30% vs 34% - RR0.90 (97.8% CI 0.72, 1.15; p=0.34)

**せん妄発生: 17% vs12% - RR1.48 (97.8% CI 0.99–2.23)**

サブグループ解析: 年齢. 性別. 術式別でもDEXが有用な傾向なし

## 探索的評価項目

**臨床的に重要な低血圧: 57% vs 37%**

## 事後解析

**せん妄患者の58%に低血圧あり(非せん妄患者は44% P=0.009)**

## ガイドラインでのPOD予防に対するデクスメトミジンの推奨

guideline	心臓手術	非心臓手術
AGSA	特定の薬剤の推奨なし	
PADIS	<b>DEXの記載なし</b>	人工呼吸器管理中の鎮静に <b>BZOよりprop/DEXの使用を提案</b> (条件付き, low quality)
EJA	予防的な薬剤の使用を推奨しない(low, weak) <b>DEXの術中/術後使用は、副作用(徐脈, 低血圧)とのバランスをとることを推奨</b> (Moderate, strong)	

J Am Geriatr Soc 2015 63:142–150.  
Devlin J W et al. Crit Care Med 2018 46: e825–873|  
Aldecoa C et al. Eur J Anaesthesiol 2024 41:81–108

# Introduction

- PODのリスク評価/治療/予防
- 周術期のデクスメデトミジンの影響
- 睡眠とPODとデクスメデトミジンの関連

## 睡眠とPODの関連

	Regression coefficient <i>B</i>	Standard error	Wald	<i>p</i>	OR	95% CI for OR
Male	-0.226	0.496	0.207	0.649	0.798	0.302-2.108
Age	0.101	0.030	11.324	0.001	1.106	1.043-1.173
Sleep disorder	1.170	0.588	3.955	0.047	3.223	1.017-10.211
Intraoperative infusion volume	0.001	0.001	2.799	0.094	1.001	1.000-1.002
Postoperative intubation time	0.001	0.000	1.724	0.189	1.001	1.000-1.001
Time of ICU stay	0.235	0.149	2.487	0.115	1.265	0.945-1.695

予定弁膜症手術を受ける患者に対して

術前の睡眠障害の有無 (PSQI scoreで評価) とPODの発生の関連性を調査

睡眠障害はPODのリスク因子となりうる (OR=3.223, 95%CI 1.017-10.211)



**睡眠障害とPOD間に関連性が示唆される**

## デクスメデトミジンと睡眠

P: 65歳以上のICU入室患者 (非挿管)

I: 17時～翌朝5時までDEX0.1 $\mu$ g/kg/h

C: 生食

O: PSGで計測した脳波でノンレム睡眠 stage2(徐波+紡錘波)の割合



プラセボ群: 15.8% (1.3-62.8) **DEX群: 43.5%** (16.6-80.2) → **difference: 14.7%**

副次的アウトカムでも総睡眠時間の延長, stage1の割合短縮, 睡眠の質改善あり

デクスメデトミジンはICU入院患者の睡眠の質を改善する可能性あり



# MINDDS trial

Qu J Z et al. EClinicalMedicine. 2023;56:101796.

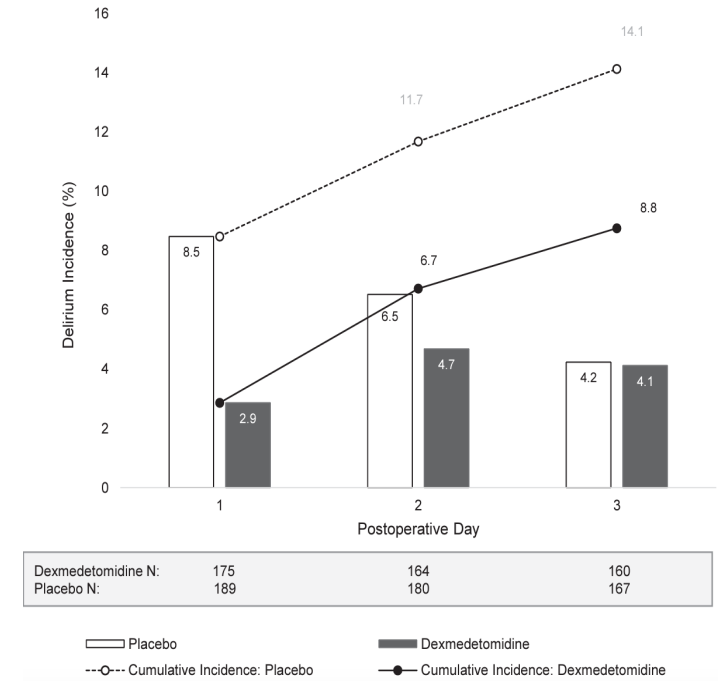
N=394 単施設三重盲検RCT

P: CPBを使用した予定心臓手術を受けた60歳以上の患者

I: 抜管後, 手術当日夜間からDEX1 $\mu$ g/kgを40minかけて投与  
ICU退室若しくはday3まで連日投与

C: 生食

O: POD1のせん妄発生率



**POD1のせん妄発生率: 2.9%vs8.5% (OR 0.32; 95% CI, 0.10–0.83)**

副次的評価項目

**3日間のせん妄発生:8.8%vs14.1% (OR 0.58; 95% CI, 0.28–1.15)**

せん妄重症度, せん妄期間, 30/90/180日後の認知機能障害に有意差なし

安全性評価項目

著明な徐脈はDEX群で2例. **NAD必要量がDEX群で多い(低血圧に有意差なし)**

## 現在までの研究のまとめ

- DEXの術後せん妄に対する有用性はメタ解析では示されている
- **DEX投与量や期間/術後せん妄の定義などの不均一性があり、結果を鵜呑みにはできない**
- **低血圧や徐脈などの有害事象の報告あり**
- **睡眠の質の改善はPODを減らす可能性はある**
- **DEXは睡眠の質を向上させる可能性はある**
- DEXの夜間投与によりPODを減らしたことを示す単施設研究がある



# Prevention of post-operative delirium using an overnight infusion of dexmedetomidine in patients undergoing cardiac surgery: a pragmatic, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Olivier Huet<sup>1\*</sup>, Thomas Gargadennec<sup>1</sup>, Jean-Ferréol Oilleau<sup>1</sup>, Bertrand Rozec<sup>2</sup>, Nicolas Nesseler<sup>3</sup>, Adrien Bouglé<sup>4</sup>, Thomas Kerforne<sup>5</sup>, Sigismond Lasocki<sup>6</sup>, Vedat Eljezi<sup>7</sup>, Géraldine Dessertaine<sup>8</sup>, Julien Amour<sup>9</sup> and Xavier Chapalain<sup>1</sup> on behalf of the EXACTUM and the Atlanrea Study Group

## 本論文の目的

予定心臓外科手術後の患者に夜間繰り返し低容量のDEXを投与することは術後せん妄を予防するかを明らかにする

# PICO

- P 予定心臓外科手術を受けた患者
- I 夜間のDEX投与
- C 生理食塩水（プラセボ）投与
- O 術後7日以内の術後せん妄の発生

# Method

## Study design

デザイン: 無作為化二重盲検平行群間プラセボ対照試験

参加施設: フランスの9施設

期間: 2019年1月から2021年7月まで

Patient

## **Inclusion Criteria**

予定心臓外科手術を受ける患者 (人工心肺使用は不問)

65歳以上

インフォームドコンセントが本人から得られる



# Patient

## Exclusion Criteria

認知機能障害/認知症が診断されている

過去に鎮痛/鎮静に関する研究に参加したことがある

ICU滞在期間が24時間以内と予想される

緊急手術

$\alpha$ 2作動薬のアレルギー/不耐

ペースメーカー留置のない, 2.3度房室ブロックを持つ患者

肝機能障害 (診療録上診断されている/検査値で肝機能異常)

急性脳血管障害

クロニジン投与中の患者

後見人または保佐人の下にある患者

## Randomization

### 割付の方法

- Brest大学病院の独立した臨床研究ユニットで集約化して施行
- Webサイトを用いて1:1に無作為化割付
- 全ての無作為化プロセスは患者や治験責任医師から隠蔽化
- **ブロックサイズを変化させたブロックランダム化を行う**

### 層別化

- **施設ごと及び計画された術式が”On pump”か”Off pump”かで層別化**

## Intervention

### 介入群

期間: 手術当日の20時から翌朝8時まで投与

ICU退室まで or ICU滞在1週間経過するまで夜間連日投与

投与量: DEX 0.1 $\mu$ g/kg/h-**1.4 $\mu$ g/kg/h**

**RASS-1～+1を目標に**1時間に0.1 $\mu$ g/kg/hずつ調整

### 対照群

0.9%生理食塩水 (薬剤師が形状/色などが同じバイアルを作成)

※オープンラベルでのDEX/クロニジン使用はしない

その他の鎮痛薬/鎮静薬使用は**臨床医の判断**に委ねる

## Intervention

- 臨床医は最新のフランスのERACSガイドラインに従う
- すべての施設で、低侵襲の体外循環法を採用
- 心筋保護液はプロトコール化されていない
- 術中は**プロポフォールorハロタン**使用
- TV6-8ml/kgの肺保護換気を施行
- 局所麻酔薬も併用した多角的鎮痛法
- 術後人工呼吸器管理下にICU入室
- 術後できるだけ早期抜管 (<6時間), 早期離床, 早期ドレーン抜去
- 全ての施設でABCDEバンドルに従ってせん妄予防が施行

# Outcome

## Primary Outcome

術後7日以内のPODの発生

- CAM-ICUで評価
- 術後7日間、毎日2回測定 (AM8～12時, PM4～8時)
- **ICU退室後も外科病棟で評価/ 1回でも陽性ならPODと評価**

## Secondary Outcome (7日目まで)

鎮静を要するagitation

Agitationに関連した有害事象

(計画外抜管, デバイス抜去, ベッドからの転落, ICUからの逃走, 固定具の除去, 自傷, 他害)

睡眠の質(NRS, LSEQ), ICU滞在期間, 入院期間, 入院死亡率

Outcome

**Secondary Outcome (3ヶ月)**

QOL (SF-36)

認知機能 (CFQ)

PTSD (PCL-5)

**Preplanned ancillary analysis**

DEXの上室性不整脈への影響

**Secondary safety Outcome**

術後7日目までの徐脈、低血圧、不整脈、腎不全

評価尺度

### **Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ)**

睡眠導入/質/覚醒のしやすさ/覚醒後の状態の4種類/10項目について自己申告で示す視覚アナログスケール

### **Cognitive Failure Questionnaire (CFQ)**

日常の行動, 認識, 注意, 記憶における失敗経験を尋ねる心理尺度

### **Post Traumatic Stress Disorder Checklist (PCL-5)**

PTSDに影響を与えた心的外傷的出来事を想起した上で、PTSD症状にどの程度悩まされたかを5段階20種類で評価

## Sample Size

- 以前の研究からPOD発生を25%/DEX使用で50%減少と予想

Djaiani G et al. Anesthesiology 2016;124:362-8.

Hakim SM.. Perioper Med;11.

Gamberini M et al. Crit Care Med 2009;37:1762-8.

- $\alpha=0.05$ , 検出力90%

- 5%がlost follow upと予想

→ N=348

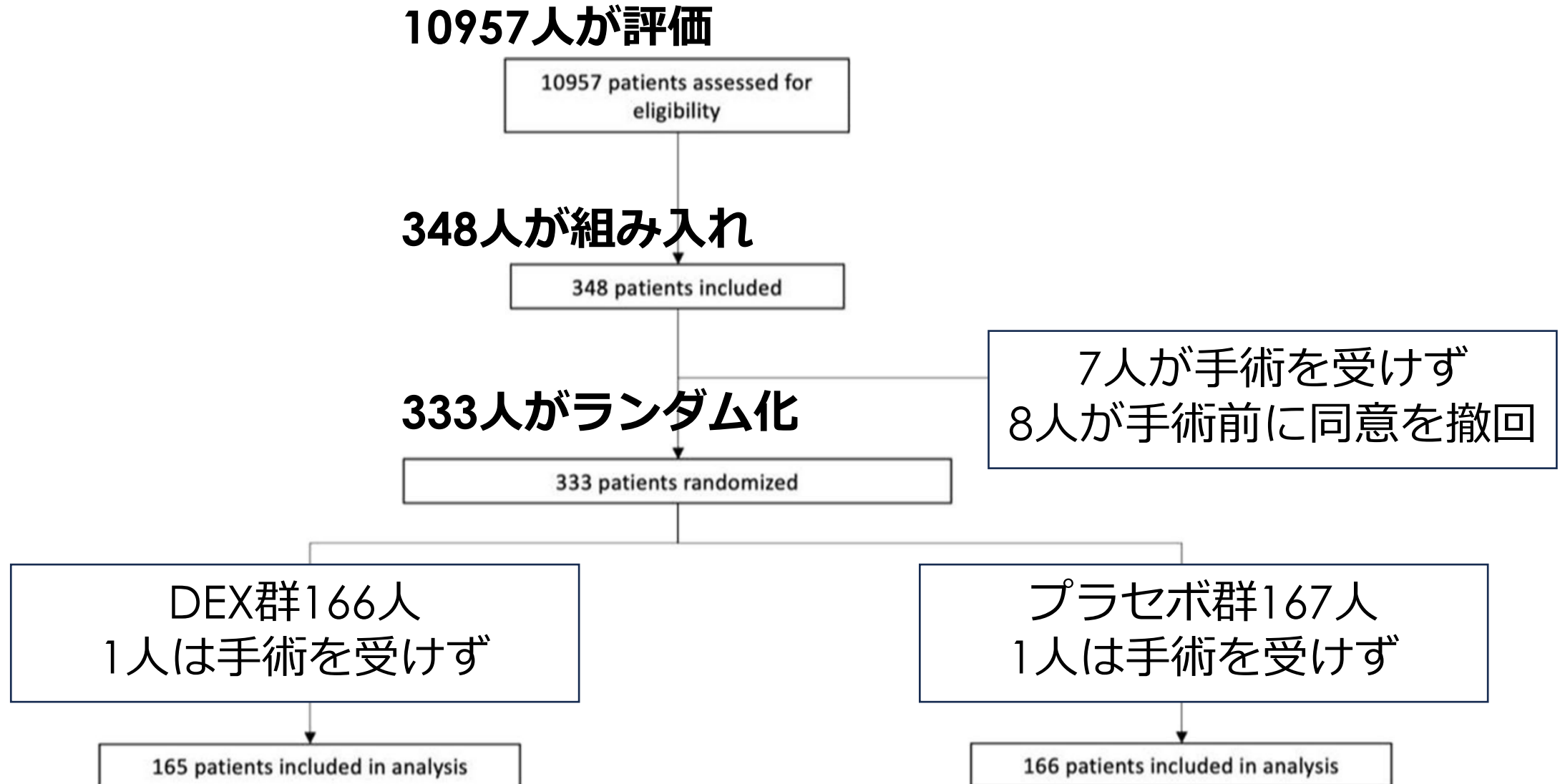


## 統計手法

- Primary Outcome: intention-to-treat集団で, カイ二乗検定を使用  
感度分析ではデータ欠損を除外して解析
- Secondary Outcome: intention-to-treat集団において, 連続変数にはStudent t検定を使用  
カテゴリ変数にはカイ二乗検定を使用
- 事後解析: 両群において7日間でせん妄のない生存日数を  
全集団/せん妄を有する患者のサブグループで施行(Wilcoxon検定)
- Primary Outcomeを CPBの使用の有無と手術の種類でサブグループ解析
- 探索的解析でPODと睡眠の質の関連をas-treated集団で評価

**Result**

# Result



**Fig. 1** Flowchart of the study

# Baseline

Characteristics	Total (n = 331)	Dexmedetomidine group (n = 165)	Placebo group (n = 166)
Preoperative characteristics			
Age (year), mean (SD)	73 (5)	73 (5)	73 (5)
Female sex, n (%)	80 (24.2)	37 (22.4)	43 (25.9)
Body weight (kg), mean (SD)	78 (15)	79 (17)	76 (13)
Euroscore, mean (SD)	4.3 (2.8)	4.3 (2.7)	4.2 (2.8)
Pre-Deliric score, mean (SD)	16.4 (7.6)	16.8 (7.9)	16 (7.3)
Coronary artery disease, n (%)	181 (55.2)	89 (54.9)	92 (55.4)
Chronic heart failure, n (%)	61 (18.6)	29 (17.9)	32 (19.3)
Left ventricular ejection fraction, mean (SD)	60 (9.8)	60.5 (10.1)	59.4 (9.5)
Treated hypertension, n (%)	232 (70.7)	118 (72.8)	114 (68.7)
Arrhythmia <sup>a</sup> , n (%)	63 (19.2)	31 (19.1)	32 (19.3)
Pulmonary hypertension, n (%)	29 (9.1)	15 (9.4)	14 (8.9)
Diabetes, n (%)	74 (22.4)	30 (18.2)	44 (26.5)
Renal function, n (%)			
Normal	285 (86.1)	139 (84.2)	146 (88)
Mildly impaired (GFR: 60–89 ml/min)	14 (4.2)	10 (6)	4 (2.4)
Moderately impaired (GFR: 30–59 ml/min)	26 (7.9)	12 (7.3)	14 (8.4)
Severely impaired (GFR < 30 ml/min)	3 (0.9)	2 (1.2)	1 (0.6)
Respiratory disease, n (%)	78 (23.6)	46 (27.9)	32 (19.3)
Obstructive sleep apnoea	39 (11.8)	22 (13.3)	17 (10.2)
COPD	25 (7.6)	16 (9.7)	9 (5.4)
Asthma	17 (5.1)	9 (5.5)	8 (4.8)
Stroke, n (%)	35 (10.7)	20 (12.3)	15 (9)

# Baseline

Characteristics	Total (n = 331)	Dexmedetomidine group (n = 165)	Placebo group (n = 166)
Type of surgery, n (%)			
CABG	181 (54.7)	93 (56.4)	88 (53)
Aortic valve replacement	140 (42.3)	62 (37.6)	78 (47)
Mitral valve replacement	38 (11.5)	20 (12.1)	18 (10.8)
Aortic surgery	26 (7.9)	13 (7.9)	13 (7.8)
Combined surgery (CABG and valve)	53 (16)	25 (15.2)	28 (16.9)
Cardiopulmonary bypass, n (%)			
Bypass duration (min), mean (SD)	110 (55)	113 (55)	108 (55)
Blood transfusion, n (%)			
RBC	51 (19.7)	25 (19.4)	26 (20)
FFP	23 (8.9)	13 (10.1)	10 (7.7)
Vasoactive drugs, n (%)			
Norepinephrine	246 (95)	122 (94.6)	124 (95.4)
Epinephrine	9 (3.5)	5 (3.8)	4 (3.1)
Dobutamine	47 (18.1)	24 (18.5)	23 (17.7)

- DEX/placebo投与期間中央値は**3日**/ **投与量は両群で同様**
- **BZD系**はDEX/placebo 群で35.2/35.5%使用

## Primary Outcome: 術後7日目までのPOD発生

Outcomes	Total (n= 331)	Dexmedetomidine group (n= 165)	Placebo group (n= 166)	P
<b>Primary outcome</b>				
PoD within the 7 days after surgery, n (%)	40 (12.5)	20 (12.6)	20 (12.4)	0.97
Missing	11	6	5	

### **ITT集団**

DEX群(12.6%) vs プラセボ群(12.4%) P=0.97

DEX群6人：プラセボ群5人がデータ欠損 (覚醒不良/人工呼吸器管理)

欠損したデータの補完なしの感度分析: DEX群(8.5%) vs プラセボ群(9%) P=0.97

### **As treated集団**

DEX群(8.7%) vs プラセボ群(9.1%) P=0.9

### **Post hoc解析**

全患者におけるせん妄のない日数: 中央値 DEX群 (7日) vs プラセボ群 (7日)

せん妄の起こった患者でのせん妄のない日数: 中央値 DEX群 (6日) vs プラセボ群 (6日)

## Secondary outcome

Outcomes	Total (n = 331)	Dexmedetomidine group (n = 165)	Placebo group (n = 166)	P
RASS <sup>a</sup> , mean (SD)				
Minimum RASS score	-0.5 (0.8)	-0.6 (0.9)	-0.5 (0.7)	0.76
Maximum RASS score	-0.1 (0.7)	-0.2 (0.8)	-0.1 (0.6)	0.92
Missing	10	6	4	
Agitation-related adverse events, n (%)	29 (8.7)	15 (9.1)	14 (8.4)	0.83
Sleep quality evaluation				
Numerical scale, median (IQR)				
Intention-to-treat population	5.3 (4.3-6.4)	5.2 (4.3-6.4)	5.3 (4.3-6.4)	0.98
Missing	32	13	19	
As-treated population <sup>b</sup>	5.3 (3.5-7.0)	5.7 (4.0-7.0)	5.0 (3.0-6.8)	0.01
Missing	29	11	18	
LSEQ, median (IQR)				
Intention-to-treat population	-4.0 (-9.3-3.5)	-4.0 (-8.9-3.7)	-4.2 (-9.9-3.2)	0.32
Missing	27	13	14	
As-treated population <sup>b</sup>	-5.0 (-11.8-3.0)	-4.0 (-10.6-4.0)	-7.3 (-14.8-1.5)	0.02
Missing	30	14	16	

**RASS/Agitation関連有害事象に有意差なし**

**睡眠の質 (ITT集団): Numerical scale, LSEQで有意差なし**

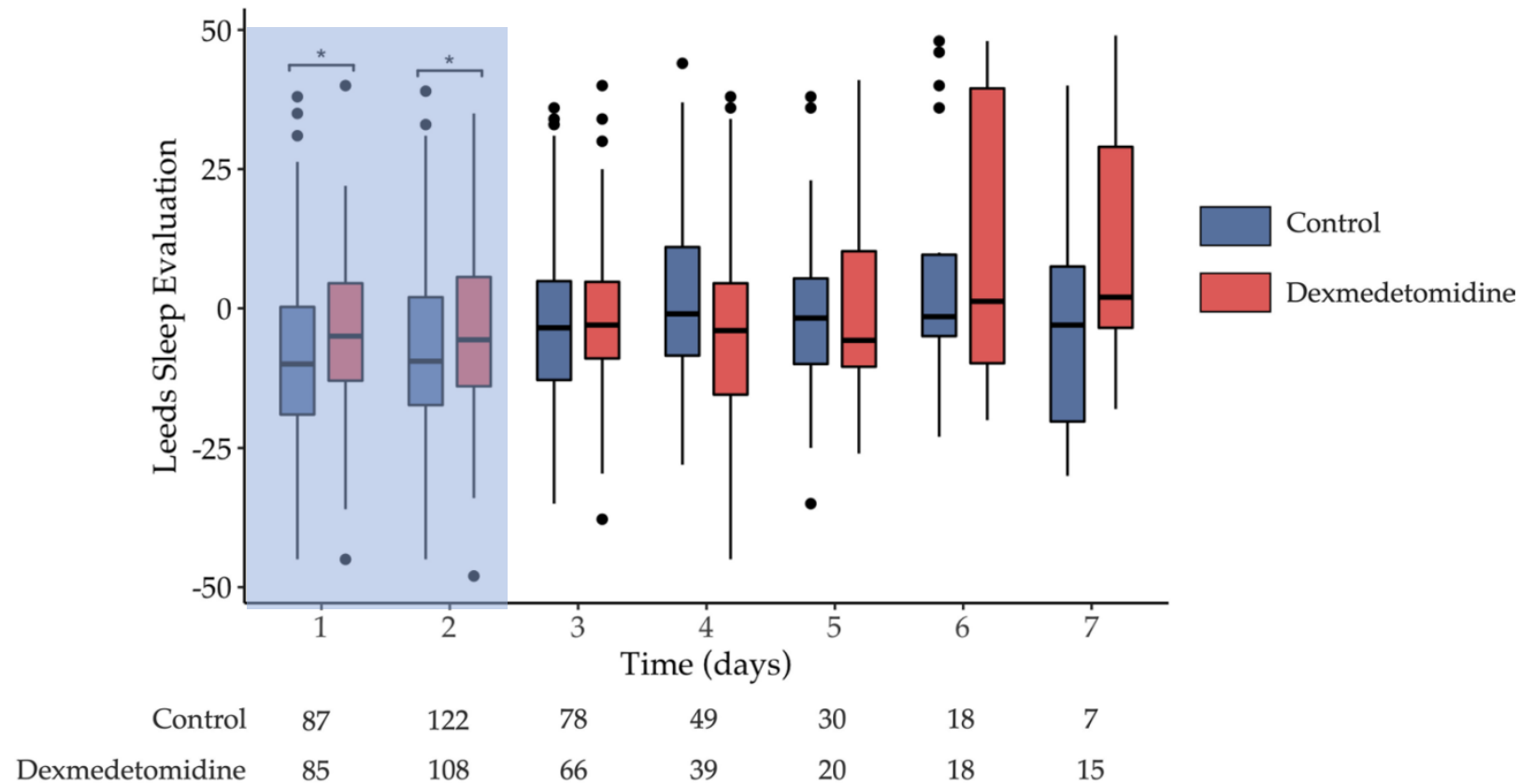
## Secondary outcome

Outcomes	Total (n = 331)	Dexmedetomidine group (n = 165)	Placebo group (n = 166)	P
RASS <sup>a</sup> , mean (SD)				
Minimum RASS score	-0.5 (0.8)	-0.6 (0.9)	-0.5 (0.7)	0.76
Maximum RASS score	-0.1 (0.7)	-0.2 (0.8)	-0.1 (0.6)	0.92
Missing	10	6	4	
Agitation-related adverse events, n (%)	29 (8.7)	15 (9.1)	14 (8.4)	0.83
Sleep quality evaluation				
Numerical scale, median (IQR)				
Intention-to-treat population	5.3 (4.3-6.4)	5.2 (4.3-6.4)	5.3 (4.3-6.4)	0.98
Missing	32	13	19	
As-treated population <sup>b</sup>	5.3 (3.5-7.0)	5.7 (4.0-7.0)	5.0 (3.0-6.8)	0.01
Missing	29	11	18	
LSEQ, median (IQR)				
Intention-to-treat population	-4.0 (-9.3-3.5)	-4.0 (-8.9-3.7)	-4.2 (-9.9-3.2)	0.32
Missing	27	13	14	
As-treated population <sup>b</sup>	-5.0 (-11.8-3.0)	-4.0 (-10.6-4.0)	-7.3 (-14.8-1.5)	0.02
Missing	30	14	16	

**睡眠の質 (As treated集団): Numerical scale, LSEQ共にDEX群で改善**



# Secondary outcome



**LSEQ (As treated集団)の経過: day1,2でDEX群が良好な結果**

## Secondary outcome

Functional outcomes evaluated at 3 months

Short-Form 36 <sup>c</sup>, mean (SD)

Physical component	44.1 (8.5)	45 (8.9)	43.3 (8.1)	0.13
Mental component	50.1 (9.8)	51 (9.5)	49.3 (10.1)	0.23
Missing	92	46	46	
Cognitive Failure Questionnaire <sup>d</sup> , mean (SD)	24.5 (13.2)	23.7 (13.6)	25.4 (12.9)	0.45
Missing	111	51	60	
PTSD, <i>n</i> (%)	8 (3.6)	2 (1.9)	6 (5.2)	0.28
Missing	109	59	50	
<b>Other outcomes</b>				
ICU length of stay, median (IQR)	3 (2–5)	3 (2–5)	3 (2–5)	0.85
Hospital length of stay, median (IQR)	11 (8–15)	11 (8–16)	11 (8–15)	0.83
Hospital mortality, <i>n</i> (%)	6 (1.8)	5 (3)	1 (0.6)	0.12
Mortality at 3 months, <i>n</i> (%)	11 (3.3)	8 (4.8)	3 (1.8)	0.12

**ICU滞在期間,入院期間,入院中/3ヶ月後の死亡率に有意差なし**

**3ヶ月時点でのSF-36/CFQ/PTSDの発生に有意差なし**

# Adverse events

	Total (n = 331)	Dexmedetomidine group (n = 165)	Placebo group (n = 166)	P
Hypotension				
Yes	13 (3.9)	12 (7.3)	1 (0.6)	< 0.01
No	318 (96.1)	153 (92.7)	165 (99.4)	
Bradycardia				
Yes	7 (2.1)	6 (3.6)	1 (0.6)	0.07
No	324 (97.9)	159 (96.4)	165 (99.4)	
Ventricular arrhythmia				
Yes	21 (6.3)	8 (4.8)	13 (7.8)	0.27
No	310 (93.7)	157 (95.2)	153 (92.2)	
Supra ventricular arrhythmia				
Yes	139 (42)	74 (44.8)	65 (39.2)	0.29
No	192 (58)	91 (55.2)	101 (60.8)	

Data are expressed as number (percentage)

**低血圧: DEX群で発生率高い**

**徐脈: DEX群で発生率高い傾向(有意差なし)**

上室性不整脈: 有意差なし

腎不全(SOFA scoreで評価):有意差なし

# Subgroup analysis

Outcomes	Total	Dexmedetomidine group	Placebo group	P
<b>Modality of surgery</b>				
By-pass				
Number of patients	313	156	157	
PoD, n (%)	39 (12.9)	20 (13.3)	19 (12.5)	0.8
Missing	11	6	5	
Off-pump				
Number of patients	18	9	8	1
PoD, n (%)	1 (5.6)	0 (0)	1 (11.1)	
Missing	0	0	0	

**Bypass/off-pumpグループでもDEXの優越性はなし**

Type of cardiac surgery				
Valvular surgery				
Number of patients	120	55	65	
PoD, n (%)	13 (11.4)	3 (5.4)	10 (16.1)	0.08
Missing	6	3	3	
CABG				
Number of patients	128	68	60	0.71
PoD, n (%)	12 (9.7)	7 (10.6)	5 (8.6)	
Missing	4	2	2	
Combined surgery (valvular + CABG)				
Number of patients	53	25	28	
PoD, n (%)	11 (21.2)	7 (29.2)	4 (14.3)	0.19
Missing	1	1	0	

**弁膜症手術/CABG/複合手術グループでもDEXの優越性はなし**

# Discussion

Discussion(結果の要約)

## Primary Outcome

予定心臓手術後の患者への夜間DEX投与は**術後せん妄を予防せず**

## Secondary Outcome

長期的な機能的転帰, 急性期の不整脈の発生を改善せず  
**低血圧のエピソードはDEX群で多い**

Discussion (術後せん妄)

### Systematic Review/Meta analysis

**DEXのPOD予防効果が示されている**

大半が**単施設研究/異質性が高い/DEX投与量や期間も異なる**

### DECADE study

PODやAf発生の改善効果は示されず → 本研究と同一の結果

### MINDSS study

夜間のDEX投与が睡眠を助長しPODを予防したという想定 (本研究の想定した機序)

PODの改善効果を示したが、**睡眠の質は両群有意差なし**

**単回DEXでは睡眠の質に有意差が出なかった？**

## Discussion (認知機能/PTSD/低血圧)

### 認知機能

MINDSS study/本研究: **術後90日時点での認知機能は有意差なし**

### PTSD

本研究ではDEX群で**PTSD発症が低い傾向** (DEX群:1.9%, プラセボ群:5.2%,  $P=0.28$ )

DEXが**恐怖記憶や不安行動に対して保護的に働く可能性あり**

Ji M H et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2014 54:284–8.

Morena M et al. Behav Brain Res. 2017;329:215–20.

Yu Y et al. JAMA Netw Open. 2023;6:e2318611.

### 低血圧

DECADE study/本研究: POD予防目的のDEX投与が**低血圧を増やす**



## 研究の強み

- ランダム化二重盲検プラセボ-コントロール試験というデザイン
- 多施設研究/pragmatic trial: 外的妥当性が高い
- 心臓外科手術後におけるDEXの長期認知機能を評価した数少ない試験

## Limitation

- POD発生率が想定より低く**検出力不足の可能性あり**(想定: 25%, 結果: 12.5%)
- 睡眠の質の評価にポリソムノグラフィー使用せず  
→ 主観的評価である**LSEQで代用 (NRSとLSEQで結果の一貫性あり)**
- 片側検定を施行  
→ DEXによる過鎮静でICU滞在期間延長の可能性あり  
→ これまで報告はなく、結果には影響しないと予想
- 約1/3の患者に**BZD系薬剤を使用**  
→ 2群間で均衡は取れていたものの、介入の影響を弱めた可能性はあり

# 批判的吟味

## 内的妥当性（リスク因子）

術前：呼吸器疾患はDEX群で, DMはプラセボ群でやや多い印象

術中：**輸血量/術中の低血圧/麻酔深度は比較なし**

**術中の麻酔薬の種類の記事なし**（ハロタンはPODのリスクになりうる）

CPB使用割合/CPBtimeは概ね同等

大動脈弁手術はややプラセボ群で多い傾向

術後：**疼痛評価の記事なし**

薬剤因子: BZD系,オピオイド使用は概ね同等

## 内的妥当性（アウトカムデータ）

- POD発生は8:00-12:00と16:00-20:00の2点でCAM-ICUによる評価を行う

→ **その他の時間帯に発生したせん妄（夜間せん妄など）は考慮されていない**

- 試薬の投与はICU滞在期間のみ ⇔ POD評価は退室後も継続

→ ITT集団では**試薬の効果と無関係なPOD**がカウントされている可能性がある

→ As treated集団では**前日に試薬の投与があった患者のみ**をカウント

→ **純粋な薬効を評価している？**

**除外された集団によるバイアス?**(詳細な記載ないが20時以降に入室→翌日退室の患者などは除外)

## 内的妥当性

研究デザイン	無作為化 二重盲検 平行群間 プラセボコントロール試験
選択バイアス	Webサイトを用いて1:1に無作為化割付 プロトコール事前登録あり
割付の隠蔽化	あり
マスキング	患者/臨床医/評価者: 盲検化 解析者: 記載なし
ベースラインは同等か	評価されているものは概ね同等 ( <b>未評価のリスク因子あり</b> )
アウトカムデータ	ITT解析 (データ欠損あり) / <b>夜間せん妄を過小評価の可能性あり</b> データ欠損を加味して感度分析 正確な薬効評価にAs treated解析も試行:有意差なし
サンプルサイズ	以前の研究を参考に計算 → <b>想定より発生率低く検出力不足の可能性あり</b>
意図した集団か	65歳以上の心臓外科手術患者/pragmatic study
目的とするアウトカム	先行研究ではアウトカム (観察期間) がそれぞれ異なる → <b>PODの定義に則り観察期間を設定</b>

# 外的妥当性

## 患者の属性

対象: 平均年齢73歳 フランス人 pragmatic study →人種の違いはあるも一般的な予定手術患者に適応可

除外基準: 緊急手術症例, 元々の認知機能障害, 房室ブロック → 適応不可

## 管理

ERACS (enhanced recovery after cardiac surgery) のガイドラインに則り周術期管理

**DEXmax1.4 $\mu$ g/kg/h**と日本の添付文書より許容容量多い

**RASS-1~+1を目標とする管理は日本と異なる**

併用された鎮静薬にエトミデート/ケタミン/セボフルラン

鎮痛薬にモルヒネ/スフェンタニル/オキシコドン/コデイン 術中にハロタン

→**日本では使用頻度の少ない薬剤の使用あり**

## 評価

CAM-ICUによる評価を施行

## 私見 (筆者の思惑の考察)

### 筆者が想定していたであろうシナリオ

機序: DEX投与 → 睡眠の質を改善 → PODを予防

結果: **睡眠の質向上は見られたがPOD発生は減少せず**

### 本研究でのメッセージ

DEXの長期的なアウトカムへの影響に関する研究は少ない

→ secondary outcomeで有意差が出た項目があれば今後の研究対象としたかった

→ **PTSDはDEX群で低い傾向**



## 私見（結果の解釈）

- 外的妥当性の観点から結果をそのまま日本の医療現場に外挿はできないが、  
現状心臓外科術後患者にPOD予防を狙ってDEX投与するpracticeは推奨されない
- 本論文での睡眠の質向上や以前の論文でのPOD改善の結果からは個別化した集団を今後再検討することで効果を認める可能性がある
- 低血圧/徐脈の報告あり/ 使用される容量は各論文で異なる(本論文ではmax doseが多い)
  - 灌流圧/量低下による脳血流低下がPODに対して負に働く可能性あり
  - 至適な投与量に関しても今後再検討する必要がある