

Journal Club

2017.3.7

AKI発症高リスクな心臓外科手術後患者に
AKI予防バンドルは有効か

PrevAKI TRIAL

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院救命センター

腎臓・高血圧内科

町田 慎治

本日の論文

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial

Melanie Meersch¹, Christoph Schmidt¹, Andreas Hoffmeier², Hugo Van Aken¹, Carola Wempe¹, Joachim Gerss³ and Alexander Zarbock^{1*} 

© 2017 Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM

Intensive Care Med DOI 10.1007/s00134-016-4670-3

背景

心臓手術後合併症としてのAKI ～Cardiac Surgery-Associated AKI(CSA-AKI)～

- ✓ 心臓手術後患者の**30%**がAKIを発症し、術後患者の約1%がRRTを必要
- ✓ 有意に死亡率が上昇
- ✓ AKI後に**腎機能が完全に回復した人であっても、死亡率が上昇**
- ✓ 術中の体外循環(CPB ; CardioPulmonary Bypass)がAKIを起こす

Circulation.2009;119:2444

CSA-AKIはoutcomeを悪くする

- ✓ AKIが発症してから行う治療で、有効性を示せた介入はない

JAMA.2014;312:2244

Anesthesiology.2014;121:582

早期診断・早期介入が必要

急性腎傷害 (Acute Kidney Injury ; AKI)

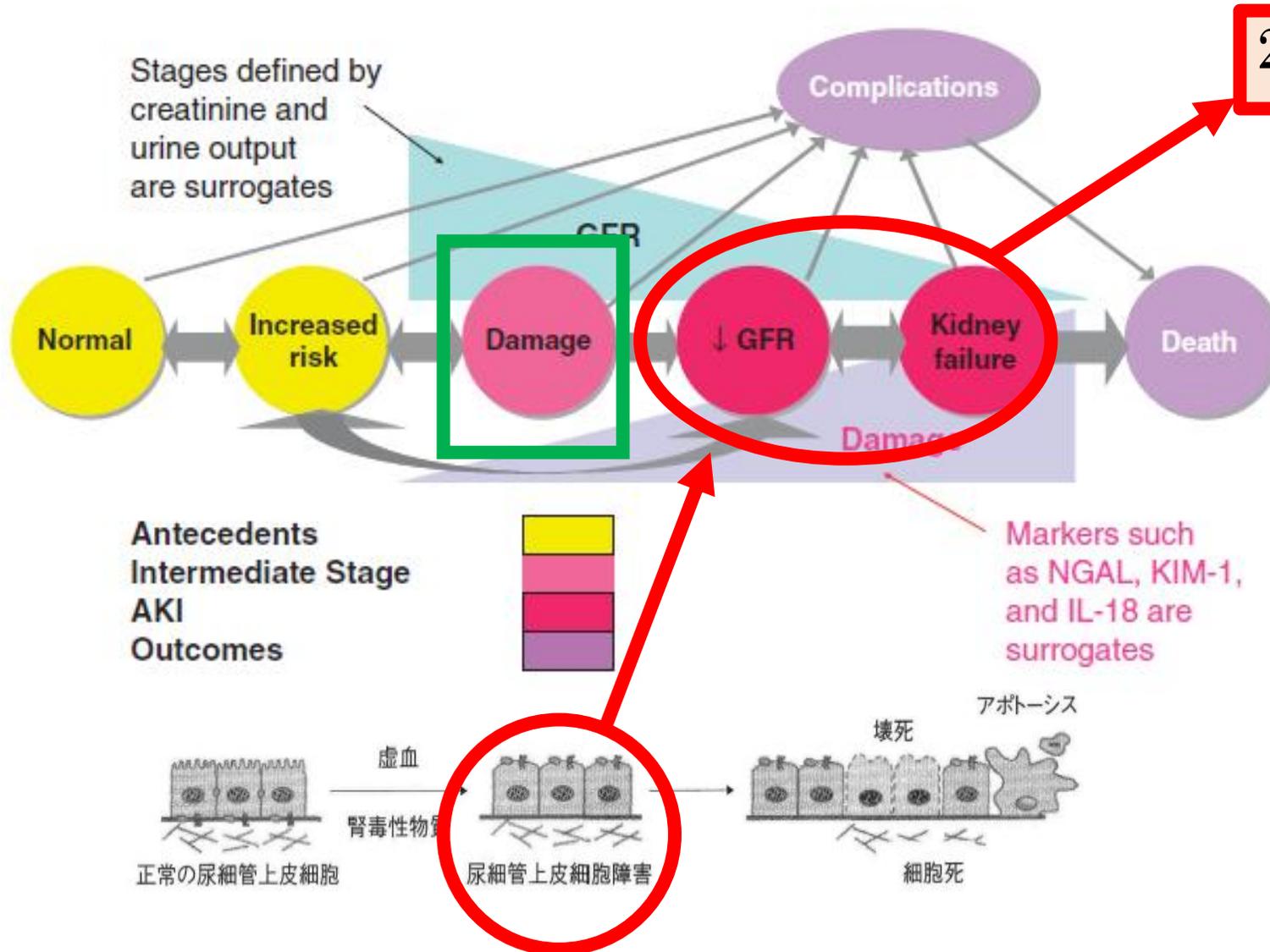
診断基準

- ①48時間以内にCrが0.3mg/dl以上上昇した場合
- ②7日以内に測定されたCrの基礎値より1.5倍以上の増加があった場合
- ③6時間以上、尿量が0.5ml/kg/hr以下に減少した場合



病期	Cr	尿量
1	7日以内に測定された基礎値の1.5-1.9倍 または48時間以内にCrが0.3mg/dl以上上昇	6-12時間で<0.5ml/kg/hr
2	基礎値の2.0-2.9倍	12時間以上で<0.5ml/Kg/]hr
3	基礎値の3倍 または ≥ 4.0 mg/dlの上昇 または腎代替療法(Renal Replacement Therapy ; RRT)の開始 または18歳未満の患者ではeGFR<35ml/min/1.73m ² の低下	24時間以上で<0.3ml/kg/hr または12時間以上の無尿

しかしCr上昇する頃には、、、



24-48時間後よりCr上昇

KDIGOのCr・尿量を用いたAKI診断では
早期診断・治療介入が困難



Crに代わる
新たなマーカーが求められた

バイオマーカーの推移

AMI vs AKI

	AMI	AKI
1960s	LDH	Cr
1970s	CK	Cr
1980s	CK-MB	Cr
1990s	トロポニンT	Cr
2000s	トロポニンI	Cr

近年AKIバイオマーカーの分野は、損傷した腎臓から放出される分子と、
損傷に反応して産生亢進される分子の特定により急速に発展

《現在日本の保険診療で測定可能なバイオマーカー》

✓尿中NAG(N-アセチル- β -d-グルコサミニダーゼ)

✓尿中 α 1-ミクログロブリン

✓尿中 β 2-ミクログロブリン

✓血清シスタチンC

高血糖、虚血などによる尿細管間質障害で
尿細管におけるL-FABPの発現が亢進

✓尿中L-FABP(L型脂肪鎖結合蛋白)

✓尿中NGAL(好中球セラチナーゼ結合性リポカイン)

本学における AKIバイオマーカーとCSA-AKIの研究



Circulation Journal
Official Journal of the Japanese Circulation Society
<http://www.j-circ.or.jp>

ORIGINAL ARTICLE
Renal Disease

Usefulness of Urinary Biomarkers in Early Detection of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery in Adults

Katsuomi Matsui, MD, PhD; Atsuko Kamijo-Ikemori, MD, PhD; Takeshi Sugaya, PhD;
Takashi Yasuda, MD, PhD; Kenjiro Kimura, MD, PhD

L-FABP術直後からAKIを検知

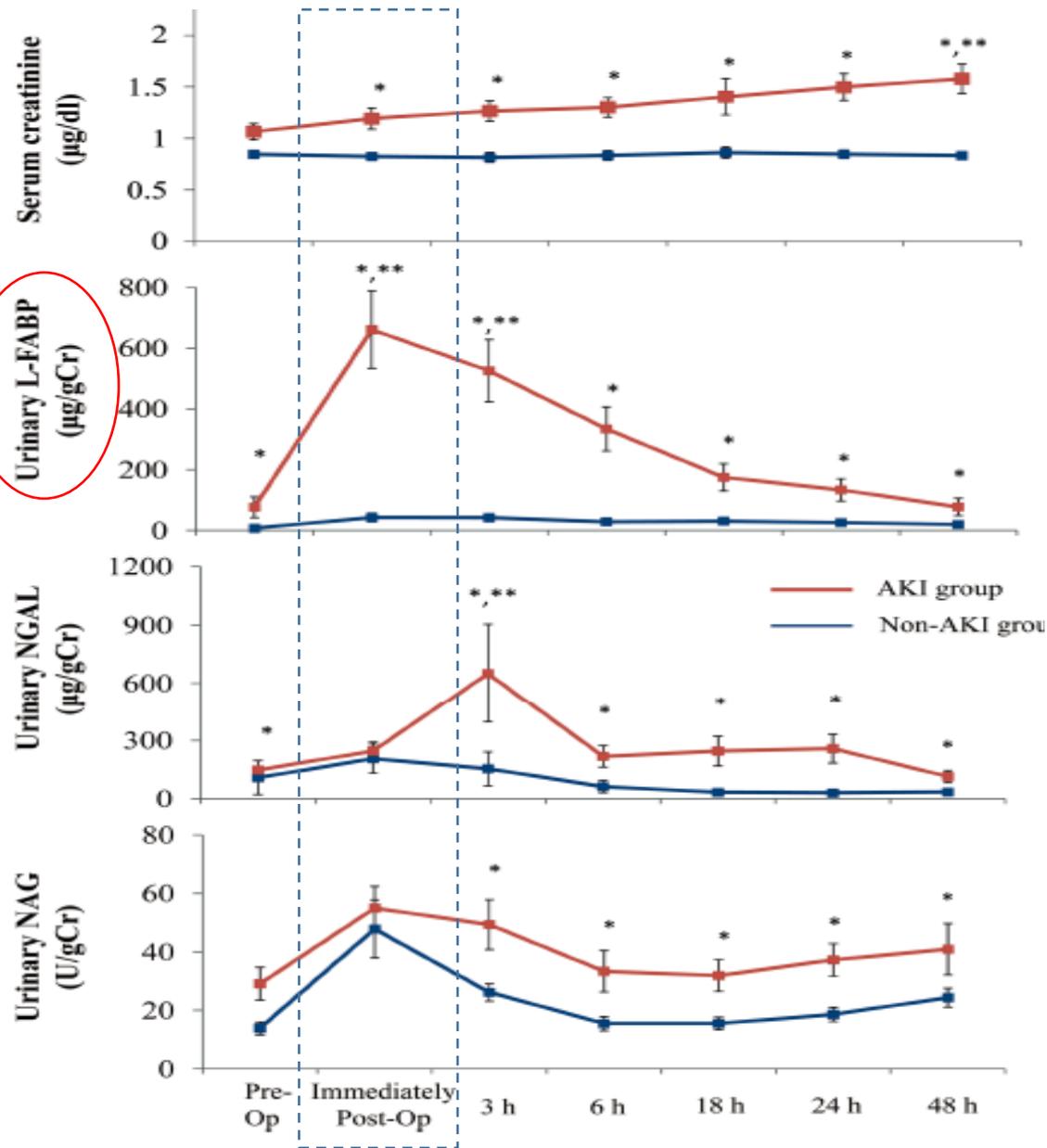


Table 3. AUC vs. Time

	Time after operation						
	Before operation	Immediately after	3h	6h	18h	24h	48h
Urinary L-FABP	0.80 (0.68–0.92)	0.86 (0.78–0.94)	0.85 (0.77–0.93)	0.83 (0.74–0.91)	0.76 (0.65–0.87)	0.78 (0.68–0.88)	0.75 (0.62–0.88)
Urinary NGAL	0.72 (0.59–0.86)	0.60 (0.47–0.72)	0.68 (0.56–0.80)	0.74 (0.63–0.85)	0.73 (0.63–0.84)	0.77 (0.67–0.86)	0.64 (0.52–0.76)
Urinary albumin	0.66 (0.53–0.80)	0.67 (0.55–0.78)	0.77 (0.67–0.87)	0.74 (0.63–0.85)	0.75 (0.65–0.86)	0.75 (0.65–0.86)	0.69 (0.58–0.81)
Urinary NAG	0.63 (0.49–0.77)	0.63 (0.50–0.75)	0.65 (0.53–0.76)	0.68 (0.57–0.80)	0.71 (0.60–0.82)	0.73 (0.62–0.84)	0.64 (0.51–0.77)

最新AKIバイオマーカー

✓ 2013年にKashaniらは、340のAKIバイオマーカー候補物質をn=522のコホート研究で検証した。

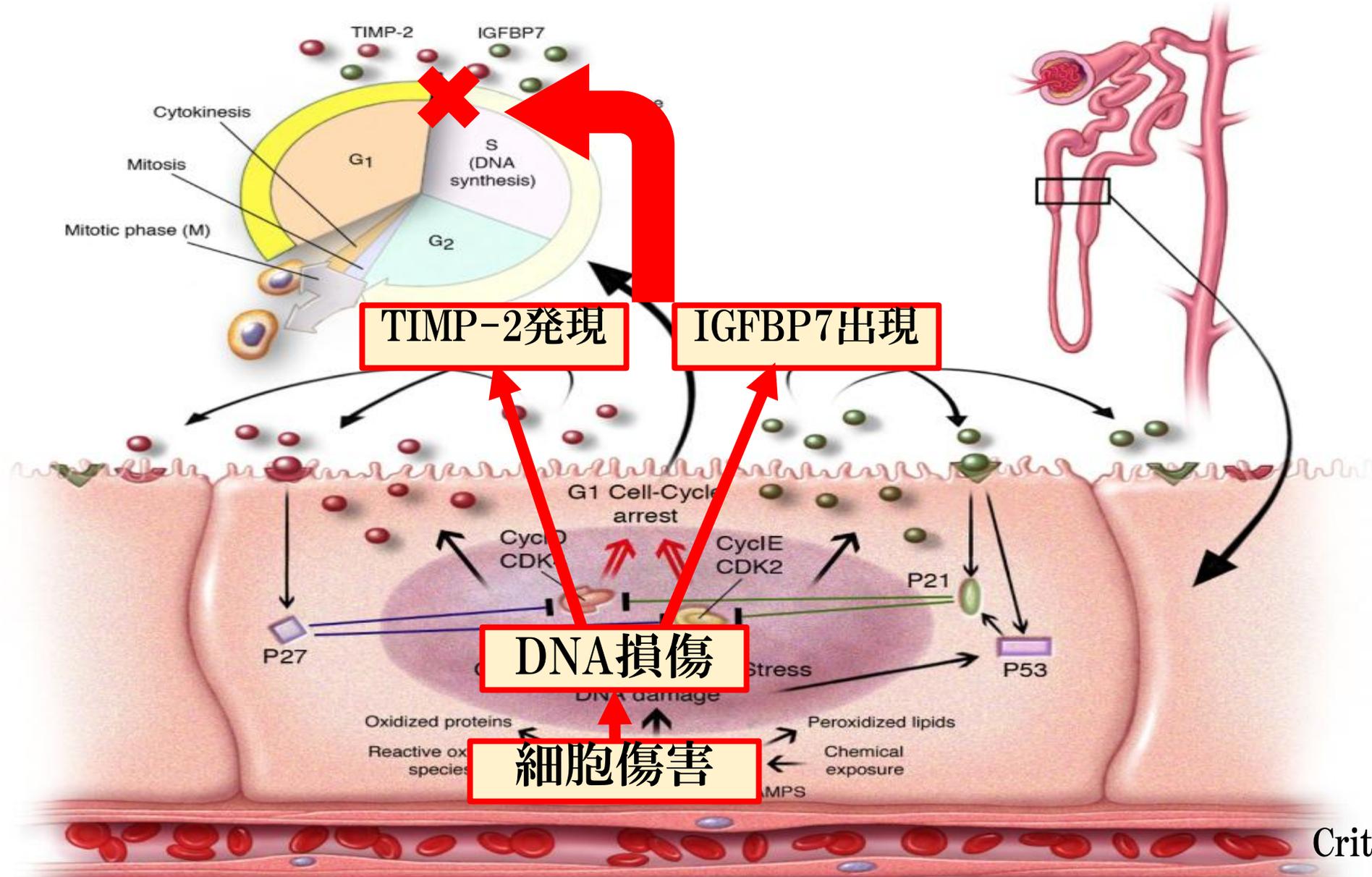
尿中TIMP-2[tissue inhibitor of metalloproteinases-2]

尿中IGFBP7[insulin-like growth factor-binding protein 7]

及びそれぞれの値の積[TIMP-2]*[IGFBP7]が

成人ICU患者において36時間以内の重症AKI発症予測に有用と報告。

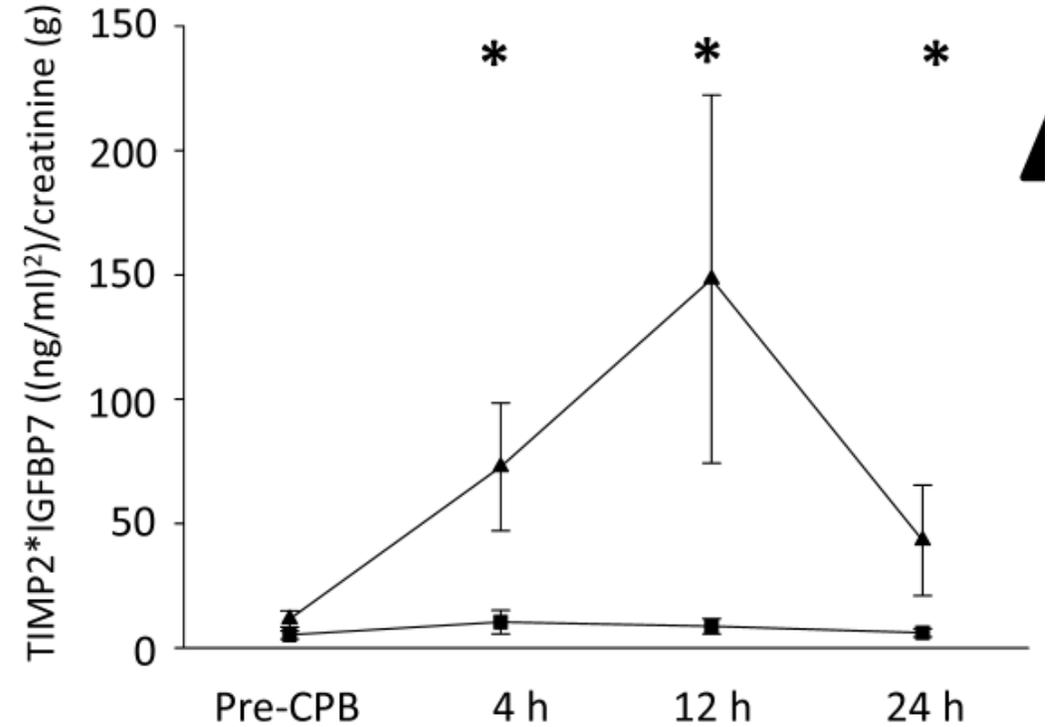
TIMP-2、IGFBP7は細胞周期を止め、腎保護作用を発揮



尿中[TIMP-2]*[IGFBP7]

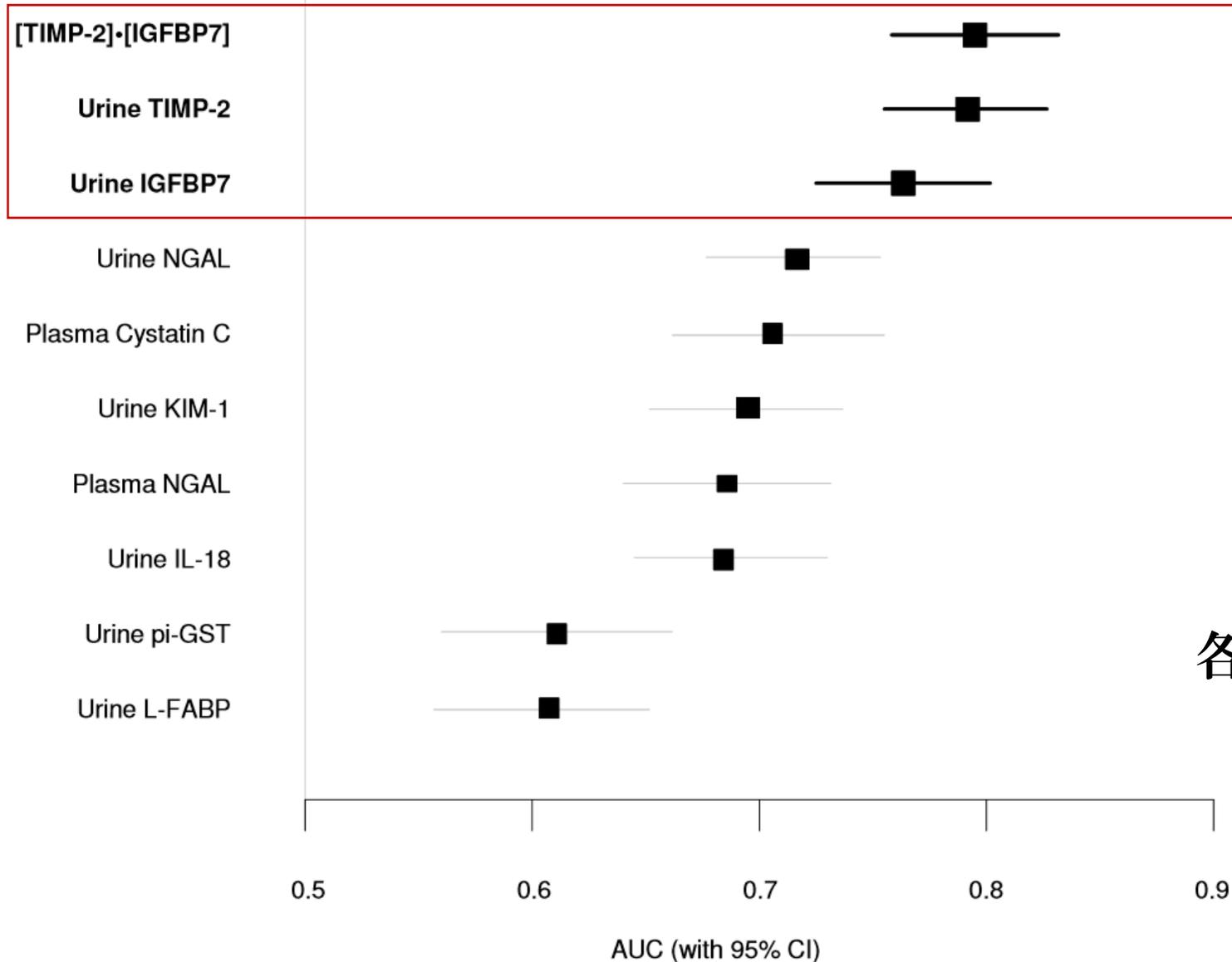
Table 3. [TIMP-2]*[IGFBP7] test characteristics at different cutoff values.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
4 h				
0.3	0.80	0.83	0.80	0.83
0.4	0.62	0.88	0.84	0.68
0.5	0.54	0.92	0.86	0.65
0.6	0.46	0.92	0.86	0.61
0.7	0.46	1.0	1.0	0.63



CSA-AKIを感度80 %特異度80%でAKIを予測した

尿中[TIMP-2]*[IGFBP7] は他のマーカーよりAKI診断能が高い



12時間以内に発症した
KDIGO stage2-3のAKIにおける
各種バイオマーカーの診断予測能を
曲線下面積で示している

Crit Care 2013;17:R25

[TIMP-2]*[IGFBP7]

これまでの研究を受けて、2014年9月5日にFDA
(U.S. Food and Drug Administration ; アメリカ食品医薬品局)は、
AKI発症リスクを評価する臨床検査として
[TIMP-2]*[IGFBP7](NephroCheck®)を承認した。

本日の論文

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial

Melanie Meersch¹, Christoph Schmidt¹, Andreas Hoffmeier², Hugo Van Aken¹, Carola Wempe¹, Joachim Gerss³ and Alexander Zarbock^{1*} 

© 2017 Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM

Intensive Care Med DOI 10.1007/s00134-016-4670-3

本研究の目的

新規バイオマーカーを用いて検出した術後AKI発症リスクの高い心臓血管手術患者に、KDIGOが推奨するAKI予防バンドルを行うことがAKI予防に有効であるかを検討すること。

KDIGO Clinical Practice Guideline for AKI 2012



AKIの支持療法を推奨

- volume management
- maintenance of adequate blood pressure
- avoidance of nephrotoxins

など

このアプローチがAKIを減らすというエビデンスなし

PICO

P	術後AKI発症リスクの高い心臓血管手術患者
I	AKI予防バンドル
C	標準的なケア
O	術後72時間以内のAKI発生率

方法

- Single-center, prospective,
randomized controlled parallel group clinical trial
- 2014/8～2015/12
- 心肺バイパス装置を使用して心血管手術を受けた
AKI高リスク患者($[TIMP-2] * [IGFBP7] \geq 0.3$)を対象

- 介入をした医師は、麻酔、周術期、エンドポイント評価には参加しない
盲検化：個々の患者、データ記録者、エンドポイントの評価者

- 介入群：KDIGOが定めるAKI予防バンドルを施行。
対照群：標準ケアを施行

AKI高リスク患者の定義

心臓血管手術4時間後
尿[TIMP-2]*[IGFBP7] ≥ 0.3

感度・特異度共に80% 

Table 3. [TIMP-2]*[IGFBP7] test characteristics at different cutoff values.

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Composite time*				
0.3	0.92	0.66	0.73	0.88
0.4	0.92	0.67	0.75	0.99
0.5	0.92	0.81	0.80	0.90
0.6	0.81	0.83	0.84	0.80
0.7	0.81	0.91	0.91	0.81
4 h				
0.3	0.80	0.83	0.80	0.83
0.4	0.62	0.88	0.84	0.68
0.5	0.54	0.92	0.86	0.65
0.6	0.46	0.92	0.86	0.61
0.7	0.46	1.0	1.0	0.63
12 h				
0.3	0.85	0.50	0.65	0.75
0.4	0.77	0.75	0.77	0.75
0.5	0.65	0.83	0.81	0.69
0.6	0.58	0.92	0.88	0.67
0.7	0.54	0.92	0.88	0.65
24 h				
0.3	0.73	0.58	0.66	0.67
0.4	0.62	0.75	0.73	0.64
0.5	0.58	0.83	0.79	0.65
0.6	0.42	0.88	0.79	0.58
0.7	0.27	0.96	0.88	0.55

* composite time: maximum urinary [TIMP-2]*[IGFBP7] concentration ((ng/ml)²/1000) achieved in the first 24 hours following surgery; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.
 doi:10.1371/journal.pone.0093460.t003

Inclusion

Criteria

1. CPBを使用し心臓血管手術を受けた成人患者
2. CPB離脱4時間後の
[TIMP-2]*[IGFBP7] ≥ 0.3
3. Age between 18-90 years
4. Written informed consent

Exclusion Criteria

1. 既存のAKI
2. Pregnancy
3. (Glomerulo-) Nephritis, interstitial nephritis or vasculitis
4. CKD with eGFR < 30 ml/min
5. Dialysis dependent CKD
6. Prior kidney transplant
7. Patients on mechanical assist devices (ECMO, LVAD, RVAD, IABP)
8. Participation in another clinical intervention trial
9. Persons with any kind of dependency on the investigator or employed by the institution responsible or investigator
10. Persons held in an institution by legal or official order

《介入群に行ったAKI予防バンドル》

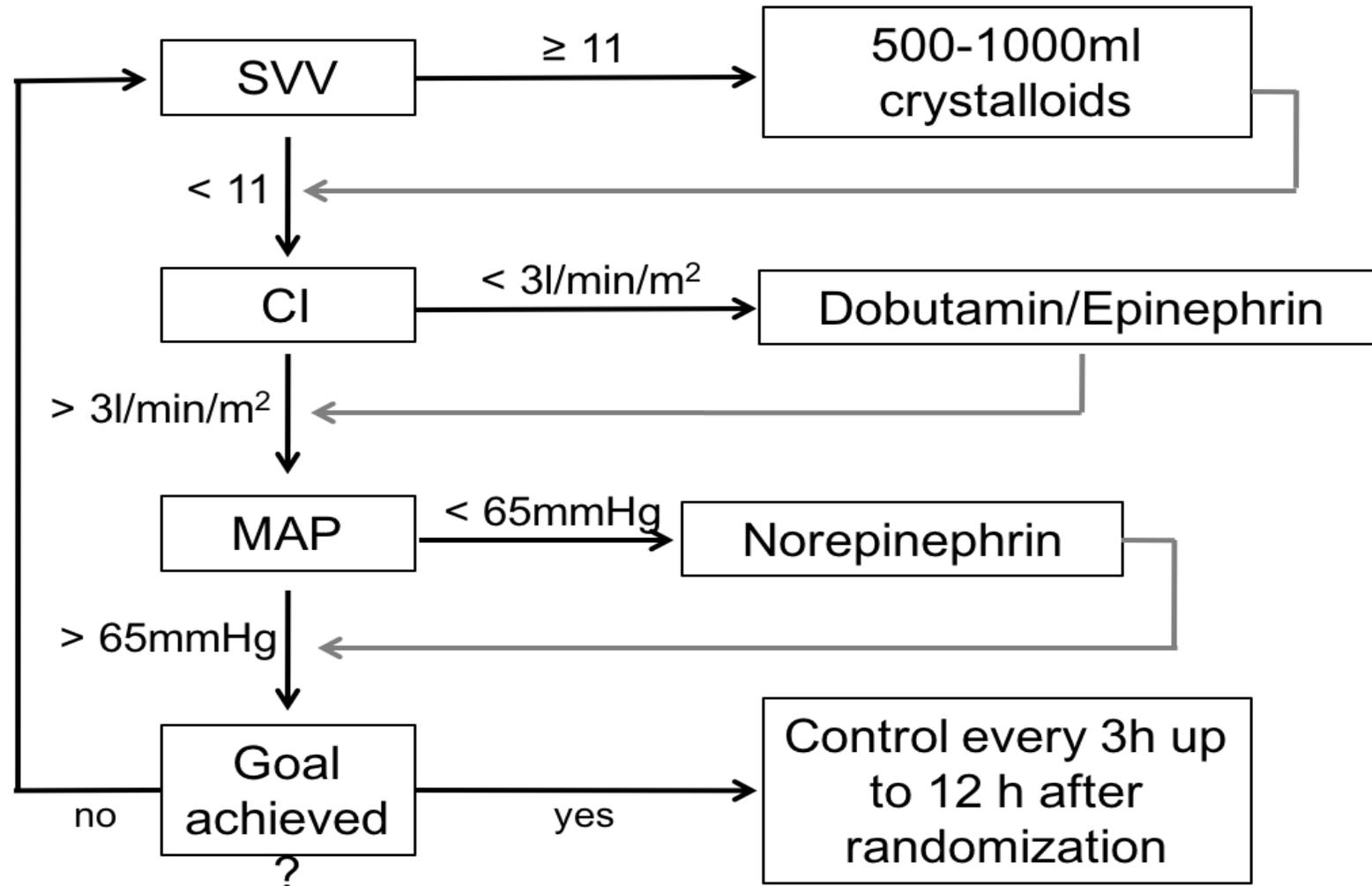
- ✓ 腎毒性薬剤を使用しない (ex バンコマイシン、ゲンタマイシン)
- ✓ 術後48時間以内にACEi、ARBを使用しない
- ✓ 血清Crと尿量のモニタリング
- ✓ 術後72時間以内の高血糖を予防 (BS110-149mg/dl)
- ✓ 造影剤の代替を検討
- ✓ PiCCOカテーテルを使用しての厳密な血行動態モニタリング

KDIGO AKI Guideline2012

《対照群に行った標準ケア》

- ✓ 平均動脈圧(MAP) > 65mmHgに維持。
- ✓ 中心静脈圧(CVP) 8-10mmHgに維持。
- ✓ 高血圧が発生した場合、ACEiとARBを投与。

Hemodynamic algorithm



Primary outcome

- ✓ 術後72時間以内のAKI発生率

Secondary outcome

- ✓ AKIの重症度(KDIGO guidelines)
- ✓ 30,60,90日の総死亡率
- ✓ 30,60,90日のRRTの必要性
- ✓ 30,60,90日のMAKE
(Major Adverse Kidney Events)
- ✓ ICU入院期間
- ✓ Determination of different biomarkers
- ✓ Assessment of safety: adverse and serious
 - ✓ adverse events in particular those related to the implementation of the KDIGO guidelines will be documented. No side effects have been reported.

統計解析

(サンプルサイズの算定方法)

- $([TIMP-2] * [IGFBP7] \geq 0.3)$ の
心臓術後患者の80%がAKIになる。
- 介入によって65%に減少と仮定
(15%のリスク減少)

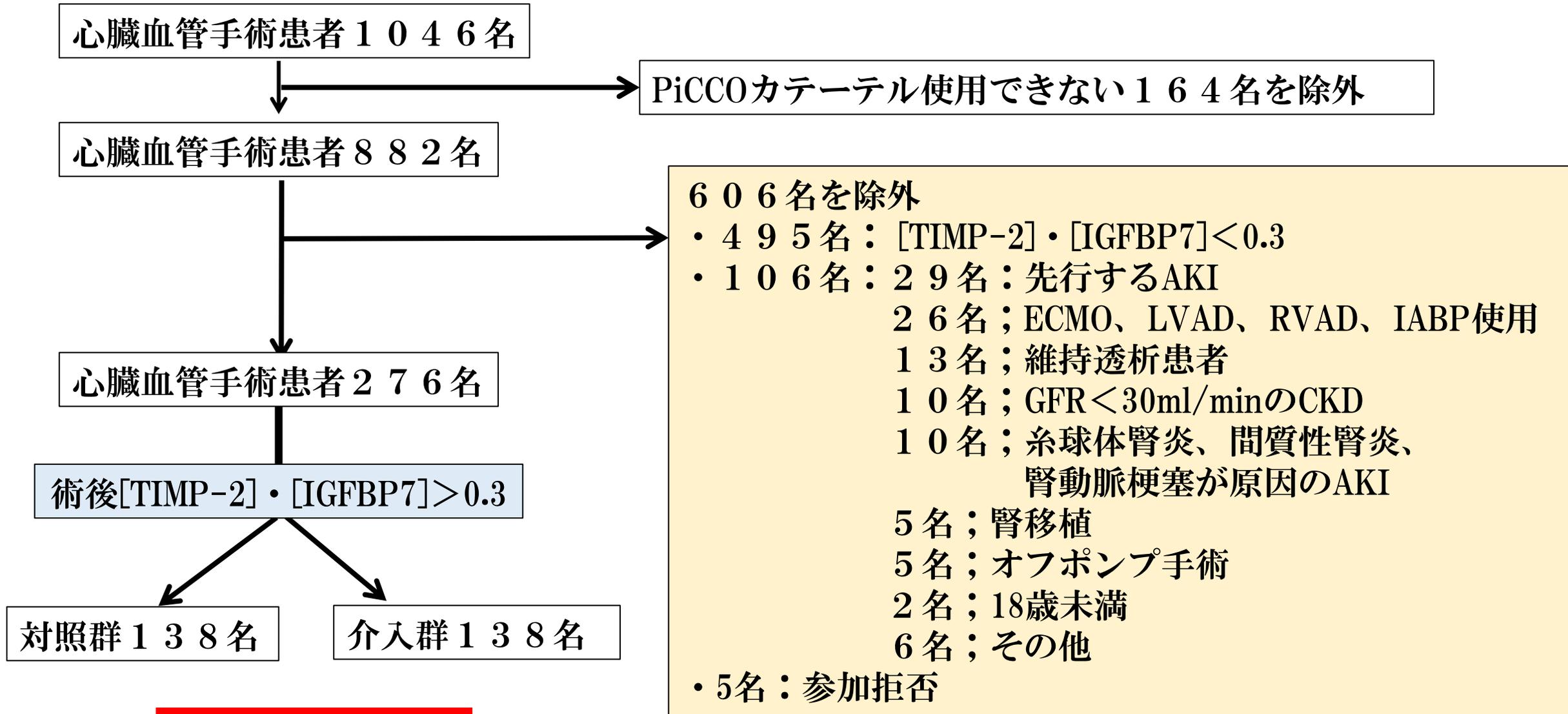
(二群間比較の手法)

- カイ二乗検定
- Fisherの正確検定
- Student T検定
- Mann-Whitney U test

⇒1グループ138名、計276名

結果

対象患者



脱落なし

Table 1 Baseline and operative characteristics

	Control (n = 138)	Intervention (n = 138)
Age, mean (±SD), (year)	68.33 (11.6)	68.40 (11.2)
Male sex, no. (%)	105 (76.1)	94 (68.1)
Weight, mean (±SD), kg	86.4 (15.2)	83.5 (15.1)
ASA grade, no. (%)		
1	3 (2.2)	0 (0)
2	11 (8.0)	8 (5.8)
3	99 (71.7)	111 (80.4)
4	25 (18.1)	19 (13.8)
New York Heart Association classification, no. (%)		
I	9 (6.5)	11 (8.0)
II	65 (47.1)	54 (39.1)
III	52 (37.7)	57 (41.3)
IV	12 (8.7)	16 (11.6)
SOFA score, mean (±SD)	6.0 (2.2)	5.9 (2.1)
APACHE score, mean (±SD)	8.9 (3.9)	8.5 (3.2)
EuroSCORE, median (Q1, Q3)	5 (3, 8)	6 (3, 8)
Preoperative creatinine, mean (±SD), mg/dl	0.95 (0.29)	0.95 (0.25)
eGFR, mean (±SD), ml/min/m ²	94.4 (37.9)	85.3 (26.7)
Comorbidities, no. (%)		
Hypertension	109 (79.0)	116 (84.1)
Diabetes	32 (23.2)	35 (25.4)
IDDM	15 (10.9)	11 (8.0)
NIDDM	17 (12.3)	24 (17.4)
COPD	11 (8.0)	16 (11.6)
CKD	11 (8.0)	13 (9.4)
Previous heart surgery	15 (10.9)	13 (9.4)
Left ventricular ejection fraction <35%	14 (10.3)	9 (6.5)
Myocardial infarction	48 (34.8)	36 (26.1)
Atrial fibrillation	35 (25.4)	36 (26.1)
Medication, no. (%)		
Aspirin	84 (61.3)	81 (58.7)
Clopidogrel	15 (11.0)	8 (5.8)
β-blockers	91 (66.4)	83 (60.1)
Statins	77 (56.2)	84 (60.9)
Diuretics	66 (47.8)	76 (55.1)
ACEI/ARBs	64 (46.7)	70 (50.7)
Intraoperative times, median (Q1, Q3), min		
Aortic cross-clamp	78 (58.0, 106.5)	80 (60.0, 112.8)
Cardiopulmonary bypass	117 (94.0, 155.0)	124 (93.0, 159.0)
Procedure, no. (%)		
CABG only	64 (46.4)	56 (40.6)
Valve only	31 (22.5)	35 (25.4)
Combined	23 (16.7)	21 (15.2)
Other	20 (14.5)	26 (18.8)
Intraoperative volume therapy, median (Q1, Q3), ml		
Crystalloids	2000 (2000, 3000)	2500 (2000, 3000)
Colloids	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Blood products		
Erythrocyte concentrates	0 (0, 0)	0 (0, 300)
	Control (n = 138)	Intervention (n = 138)
Thrombocyte concentrates	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Fresh frozen plasma	0 (0, 0)	0 (0, 0)
Intraoperative medication, no. (%)		
Norepinephrine	136 (99.3)	138 (100)
Epinephrine	24 (17.4)	27 (19.6)
Dobutamine	17 (12.3)	13 (9.5)
Vasopressin	3 (2.2)	1 (0.7)
Levosimendan	10 (7.2)	10 (7.2)
Baseline urine biomarkers, median (Q1, Q3)		
Urine [TIMP-2]-[IGFBP7], ng/ml ² /1000	0.61 (0.39, 1.09)	0.50 (0.38, 0.87)

ASA American Society of Anesthesiologists Physical Classification System, eGFR estimated glomerular filtration rate, IDDM insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM non-insulin-dependent diabetes mellitus, COPD chronic obstructive pulmonary disease, CKD chronic kidney disease, ACEI angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs angiotensin II receptor blockers, CABG coronary artery bypass graft, SOFA sequential organ failure assessment, APACHE II acute physiology and chronic health evaluation, [TIMP-2]-[IGFBP7] tissue inhibitor of metalloproteinases-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7

患者背景

■ 平均70歳で、男性が70%

■ 平均eGFR90

■ 80%が高血圧

■ 50%がACEi、ARB使用

■ 15%が左室機能低下<35%あり

■ 手術内容はCABGのみが60%

弁膜症手術のみが30%

併用が20%

■ 術後4時間の平均[TIMP-2]・[IGFBP7]は0.5

全ての背景が同等

介入

Table 2 Measures during the intervention period

	Control (n = 138)	Intervention (n = 138)	p value
Patients with catecholamines during intervention period, no. (%)			
Dobutamine	13 (9.4)	43 (31.2)	<0.001
Epinephrine	21 (15.2)	29 (21.2)	0.201
Norepinephrine	91 (65.9)	94 (68.1)	0.701
Catecholamines during intervention period, median (Q1, Q3), µg/kg			
Dobutamine	1107.9 (407.6, 1387.6)	1373.2 (960.7, 1700.0)	0.093
Epinephrine	31.6 (9.3, 49.0)	15.2 (5.5, 30.8)	0.191
Norepinephrine	22.7 (7.3, 49.0)	14.5 (5.2, 39.9)	0.088
Volume therapy during intervention period, median (Q1, Q3), ml			
Total volume	2745 (1968, 3625)	2575 (1965, 3518)	0.699
Crystalloids	2220 (1518, 3220)	2220 (1720, 3220)	0.470
Colloids	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.996
Blood products	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.561
H ₂ O	250 (0, 613)	200 (0, 400)	0.057

ドブタミン使用人数は介入群が有意に増加
しかし使用量に有意差ない
(増加傾向ではある)

ノルアドレナリン
使用人数は有意差なし
使用量に減少傾向

輸液量に有意差なし

MAP, mean (±SD), mmHg			
At randomization	72 (11)	73 (11)	0.324
3 h	72 (9)	75 (10)	0.017
6 h	72 (9)	73 (10)	0.217
9 h	71 (10)	74 (9)	0.007
12 h	71 (11)	75 (9)	0.005
CVP, mean (±SD), mmHg			
At randomization	9 (5)	9 (4)	0.956
3 h	9 (4)	10 (4)	0.008
6 h	9 (4)	11 (5)	<0.001
9 h	9 (4)	10 (5)	0.014
12 h	10 (4)	10 (4)	0.137
S _v O ₂ , mean (±SD), %			
At randomization	67 (9)	67 (9)	0.872
3 h	66 (9)	68 (9)	0.180
6 h	65 (9)	69 (8)	<0.001
9 h	65 (9)	68 (10)	0.010
12 h	64 (9)	68 (8)	<0.001
Atrial fibrillation within 12 h, no. (%)	15 (10.9)	13 (9.4)	0.690
Hyperglycemia ^a , no. (%)	104 (75.4)	70 (50.7)	<0.001
ACEi/ARBs ^b , no. (%)	42 (30.4)	15 (10.9)	<0.001
Nephrotoxic agents ^c , no. (%)	22 (15.9)	18 (13.0)	0.494
Contrast agents	19 (13.8)	11 (8.0)	0.122
Vancomycin, gentamicin	6 (4.3)	9 (6.5)	0.426
Diuretics ^d , no. (%)	113 (81.9)	103 (74.6)	0.144
Infections, no./total no. (%)	11 (8.0)	9 (6.5)	0.642
Urine [TIMP-2]·[IGFBP7] at 12 h, ng/ml ² /1000, median (Q1, Q3)	0.84 (0.35, 1.57)	0.58 (0.26, 1.20)	0.045
Relative change urine [TIMP-2]·[IGFBP7] 12 h vs. baseline, ng/ml ² /1000, median (Q1, Q3)	1.13 (0.52, 2.23)	1.07 (0.38, 1.94)	0.272

MAPはランダム化後
3h、9h、12hで
有意差もって上昇

⇒MAP71と75の違いが
臨床的に重要？

ドブタミンの使用は増えた
が、Af出現に有意差なし

高血糖は有意差もって減少
ACEi、ARB使用も減少
⇒バンドルはしっかり
守られていそう

利尿剤使用している

Primary outcome

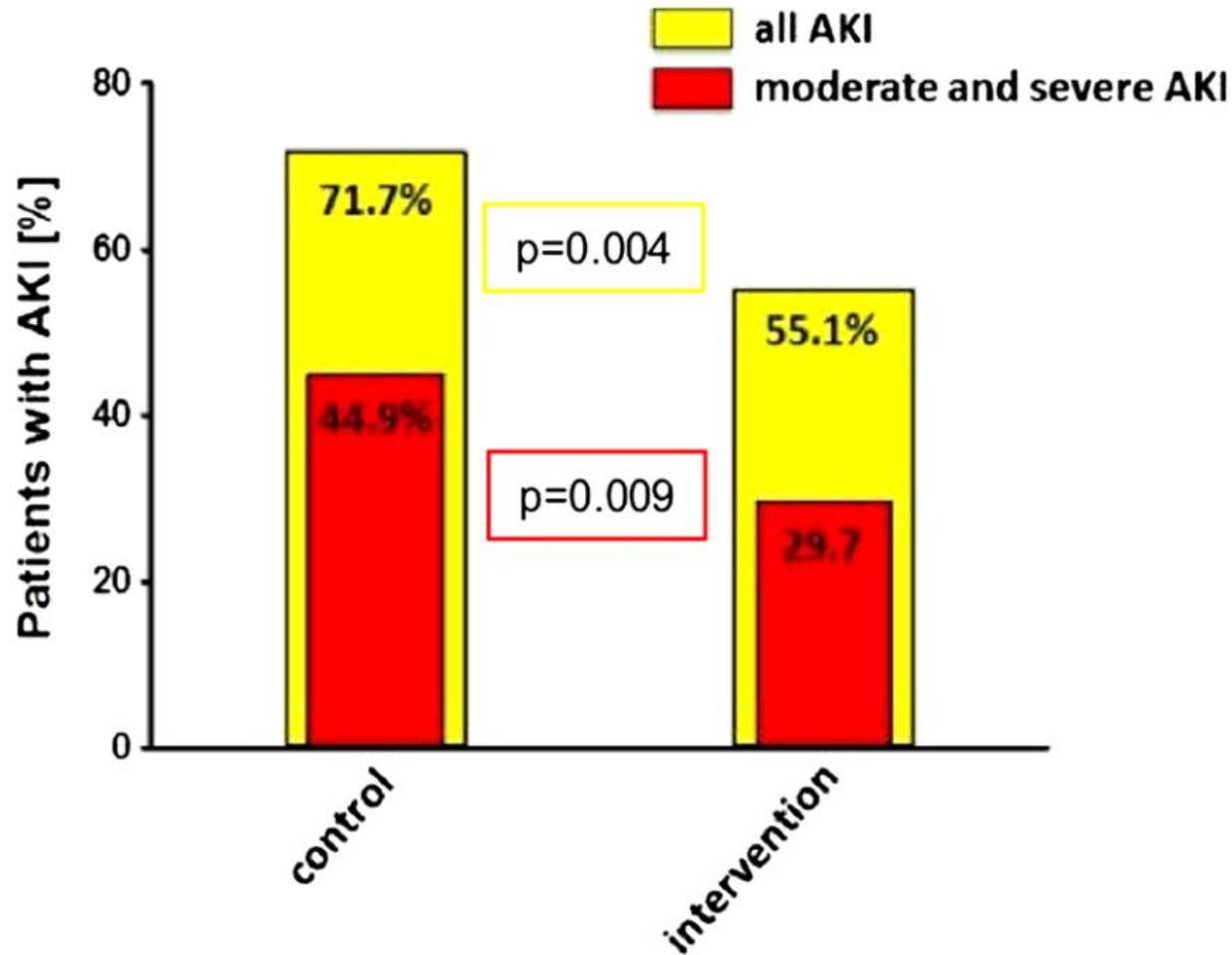


Fig. 2 Occurrence of cardiac surgery-associated AKI. Rate of CSA-AKI in control and intervention groups

$p = 0.004$

オッズ比0.483(95%CI 0.293-0.796)

ARR16.6%(95%CI 5.5~27.9%)

NNT=6.024

術後72h以内の
AKI発生率は
介入群で有意に減少

Secondary outcome

Table 3 Primary and secondary outcomes

	Control (n = 138)	Intervention (n = 138)	p value	OR (intervention versus control) (95% CI)	RRR* (95% CI)	ARR* (95% CI)
Primary outcome						
AKI within 72 h, no./total no. (%)	99/138 (71.7)	76/138 (55.1)	0.004	0.483 (0.293, 0.796)	23.2% (7.8, 36.1%)	16.6% (5.5, 27.9%)
Diagnosis based on, no. (%)						
Creatinine	14 (14.1)	10 (13.2)				
Urine output	81 (81.8)	62 (81.6)				
Both	4 (4.0)	4 (5.3)				
Secondary outcomes						
AKI stage, no./total no. (%)						
1						
Creatinine	37/138 (26.8)	35/138 (25.4)	0.784	0.928 (0.542, 1.588)	5.4% (-40.7, 36.4%)	1.4% (-8.9, 11.8%)
Diagnosis based on, no. (%)						
Creatinine	12 (32.4)	9 (25.7)				
Urine output	23 (62.2)	25 (71.4)				
Both	2 (5.4)	1 (2.9)				
2						
Creatinine	45/138 (32.6)	30/138 (21.7)	0.042	0.574 (0.335, 0.964)	33.3% (0.8, 55.2%)	10.9% (0.5, 21.3%)
Diagnosis based on, no. (%)						
Creatinine	1 (2.2)	1 (3.3)				
Urine output	42 (93.3)	28 (93.3)				
Both	2 (4.4)	1 (3.3)				
3						
Creatinine	17/138 (12.3)	11/138 (8.0)	0.232	0.617 (0.278, 1.370)	35.3% (-33.0, 68.5%)	4.3% (-2.8, 11.5%)
Diagnosis based on, no. (%)						
Creatinine	1 (5.9)	0 (0)				
Urine output	16 (94.1)	9 (81.8)				
Both	0 (0)	2 (18.2)				
Moderate/severe AKI, no./total no. (%)	62/138 (44.9)	41/138 (29.7)	0.009	0.518 (0.316, 0.851)	33.9% (9.3, 51.8%)	15.2% (4.0, 26.5%)
total no. (%)				(0.540, 3.959)	44.0%	
Requirement of RRT during hospital stay, no./total no. (%)	9/138 (6.5)	14/138 (10.1)	0.276	1.618 (0.676, 3.874)	-55.6% (-247.4, 30.3%)	-3.6% (-10.1, 2.9%)
PRD on day 30, no./total no. (%)	7/126 (5.6)	14/129 (10.9)	0.124	2.070 (0.806, 5.313)	-95.3% (-367.9, 18.4%)	-5.3% (-12.0, 1.4%)
PRD on day 60, no./total no. (%)	6/125 (4.8)	11/128 (8.6)	0.228	1.865 (0.668, 5.207)	-79.0% (-369.3, 31.7%)	-3.8% (-9.9, 2.3%)
PRD on day 90, no./total no. (%)	9/125 (7.2)	9/126 (7.1)	0.986	0.992 (0.380, 2.587)	0.8% (-141.6, 59.3%)	0.1% (-6.3, 6.4%)
Requirement of RRT on day 30, no./total no. (%)	3/132 (2.3)	4/131 (3.1)	0.722	1.354 (0.297, 6.173)	-34.4% (-486.6, 69.3%)	-0.8% (-4.7, 5.4%)
Requirement of RRT during hospital stay, no./total no. (%)						
Requirement of RRT on day 60, no./total no. (%)						
no. (%)	2/132 (1.5)	4/130 (3.1)	0.445	2.064 (0.371, 11.466)	-103.1% (-989.6, 62.2%)	-1.6% (-5.2, 2.1%)
Requirement of RRT on day 90, no./total no. (%)						
no. (%)	3/125 (2.4)	1/126 (0.8)	0.370	0.325 (0.033, 3.171)	66.9% (-213.6, 96.5%)	1.6% (-1.5, 4.7%)
30-day all cause mortality, no./total no. (%)						
no. (%)	6/138 (4.4)	7/138 (5.1)	0.776	1.176 (0.385, 3.592)	-16.7% (-238.3, 59.8%)	-0.7% (-5.7, 4.3%)
60-day all cause mortality, no./total no. (%)						
no. (%)	6/138 (4.4)	8/138 (5.8)	0.583	1.354 (0.457, 4.010)	-33.3% (-274.2, 52.5%)	-1.5% (-6.6, 3.7%)
90-day all cause mortality, no./total no. (%)						
no. (%)	9/134 (6.7)	11/137 (8.0)	0.679	1.213 (0.486, 3.028)	-19.5% (-179.2, 48.8%)	-1.3% (-7.5, 4.9%)
MAKE ₃₀ , no./total no. (%)						
no. (%)	13/132 (9.9)	21/136 (15.4)	0.169	1.672 (0.799, 3.495)	-56.8% (-200.0, 18.1%)	-5.6% (-13.5, 2.3%)
MAKE ₆₀ , no./total no. (%)						
no. (%)	12/131 (9.2)	19/136 (14.0)	0.220	1.610 (0.748, 3.466)	-52.5% (-201.6, 22.9%)	-4.8% (-12.5, 2.8%)
MAKE ₉₀ , no./total no. (%)						
no. (%)	18/134 (13.4)	20/137 (14.6)	0.782	1.102 (0.554, 2.189)	-8.7% (-96.2, 39.8%)	-1.2% (-9.4, 7.1%)
ICU stay, median (Q1, Q3), days						
no. (%)	2 (2, 5)	3 (2, 5)	0.392			0 (-1, 0)
Hospital stay, median (Q1, Q3), days						
no. (%)	11 (8, 17)	11 (8, 16)	0.832			0 (-1, 1)
Duration of ventilator support (Q1, Q3), h						
no. (%)	5 (1, 11)	6 (2, 12)	0.540			0 (-2, 1)

* RRR > 0 indicates treatment effects in favor of the interventional treatment group

* ARR > 0 indicates treatment effects in favor of the interventional treatment group

重症AKI発生率は有意に減少

30日。60日、90日での主要腎有害事象 (MAKE) と入院期間、RRTなど他のoutcomeはいずれも、有意差はなかった

術後4時間で[TIMP-2]・[IGFBP7]>2.0の患者はAKI発症のリスクが最高であった (介入群で81.3%、対照群で83.3%)

考察

CSA-AKIの予防戦略

✓ CSA-AKIの病態生理：

腎虚血/再灌流障害、炎症、酸化ストレス、溶血、毒素と非常に複雑。

《これまでの予防戦略》

1) 周術期に十分な灌流圧を保つためのRemote Ischemic Preconditioning⇒△

JAMA 2015;313:2133、N Engl J Med 2016;374:489

2) 周術期の高容量アトルバスタチン投与⇒×

JAMA 2016;315:877

3) 術中重炭酸ナトリウム注入⇒△

Critical Care 2012;16:R156、Br. J. Anaesth 2016;117:450、Crit Care 2015;19:183

4) エリスロポエチン製剤⇒△

Curr Opin Anaesthesiol 2017;30:76

5) N-アセチルシステイン⇒×

J Invest Surg 2017 Jan 6:1-10.

予防バンドルは有用か？

- ✓ 多方面からのアプローチは腎灌流を改善(Nephrol Dial Transplant 2013;28:2787)し、炎症と酸化ストレスを減少(Shock 2015;443:109)する効果が示されており、『バンドル』として多方面から介入することに有用性がある可能性。
- ✓ 予防バンドルの中には、他の疾患のガイドラインに反するものもあり、その適応はAKI高リスク患者に限るべき。
- ✓ ドブタミン使用量が増加。MAPに一部有意差でも臨床的には意義ないか。しかし介入群のPiCCO使用しての厳格な血行動態モニタリングは、患者一人一人に合わせたオーダーメイド療法としての有用性があるかも。
- ✓ 高血糖率が低下させたが、これがAKI低下率に関与したかは不明。

術後AKI発生率は減少したが
死亡率やRRT率に有意差なし、

《筆者の考え》

- ①90日の追跡時間は短い可能性
- ②AKIは重度のCKDに移行しない可能性
- ③合併症率が少ない
- ④ほとんどが尿量減少でAKI診断

Limitations

- 今回の血行動態最適化や血糖コントロール、術後48時間以内のACEi・ARB使用中止は他施設では術後管理の一環としてすでに施行されている可能性はあるが、一般的にガイドラインの遵守率は低い (Crit Care Med 2004;32:S595)(J Crit Care 2010;25:e651)
- 単施設試験のため、観察効果サイズを誇張している可能性
小さいベースライン差を避けることができない
→多施設試験が望まれる。
- 盲検化できないために発生し得る測定バイアス

結論

AKI予防バンドルにて術後72h以内のAKI発生率は有意に減少
しかしAKIの重症度や総死亡率・CKD移行率・RRT必要率等
には影響しておらず今後多施設での大規模研究が望まれる

私見

- ✓ 腎虚血/再灌流の管理目的に、PiCCOを用いた血行動態モニタリングによる評価を加えたことに新規性があったものとする。
しかしPiCCOを使用した意義が明確でない。
ex) CIを測定するだけならフロートラックを使用すればよいのでは？
- ✓ 患者背景が日本の患者層とは異なるため、結果を純粹には適用できない。
ex) 体格の違い
本研究はオンポンプだが、聖マリアンナ医大ではオフポンプが主流
- ✓ 本研究だけでは、AKI予防バンドルが効果があるかは結論づけられない。
今後、予防バンドルの内容の検討や、心臓血管手術以外、
即ち敗血症をはじめとした救急領域における多施設研究報告が待たれる。