

Journal Club

開心術後の 血管拡張性ショックに対する バソプレシンの使用

2017.4.11

東京ベイ・市川浦安医療センター
集中治療科

鍋島 正慶

Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery

The VANCS Randomized Controlled Trial

Ludhmila Abrahao Hajjar, M.D., Ph.D., Jean Louis Vincent, M.D., Ph.D.,
Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, M.D., Ph.D., Andrew Rhodes, M.D., Ph.D.,
Giovanni Landoni, M.D., Eduardo Atsushi Osawa, M.D., Ph.D., Renato Rosa Melo, M.D.,
Marcia Rodrigues Sundin, M.D., Solimar Miranda Grande, M.D., Fabio A. Gaiotto, M.D., Ph.D.,
Pablo Maria Pomerantzeff, M.D., Ph.D., Luis Oliveira Dallan, M.D., Ph.D., Rafael Alves Franco, M.D.,
Rosana Ely Nakamura, M.D., Luiz Augusto Lisboa, M.D., Ph.D., Juliano Pinheiro de Almeida, M.D., Ph.D.,
Aline Muller Gerent, M.D., Dayenne Hianae Souza, M.D., Maria Alice Galiane, M.D.,
Julia Tizue Fukushima, M.Sc., Clarice Lee Park, M.D., Cristiane Zambolim, M.D.,
Graziela Santos Rocha Ferreira, M.D., Tânia Mara Strabelli, M.D., Ph.D.,
Felipe Lourenco Fernandes, M.D., Ligia Camara, R.N., Suely Zeferino, R.N.,
Valter Garcia Santos, R.Ph., Marilde Albuquerque Piccioni, M.D., Ph.D.,
Fabio Biscegli Jatene, M.D., Ph.D., Jose Otavio Costa Auler, Jr., M.D., Ph.D.,
Roberto Kalil Filho, M.D., Ph.D.

Vasoplegic症候群

低血圧

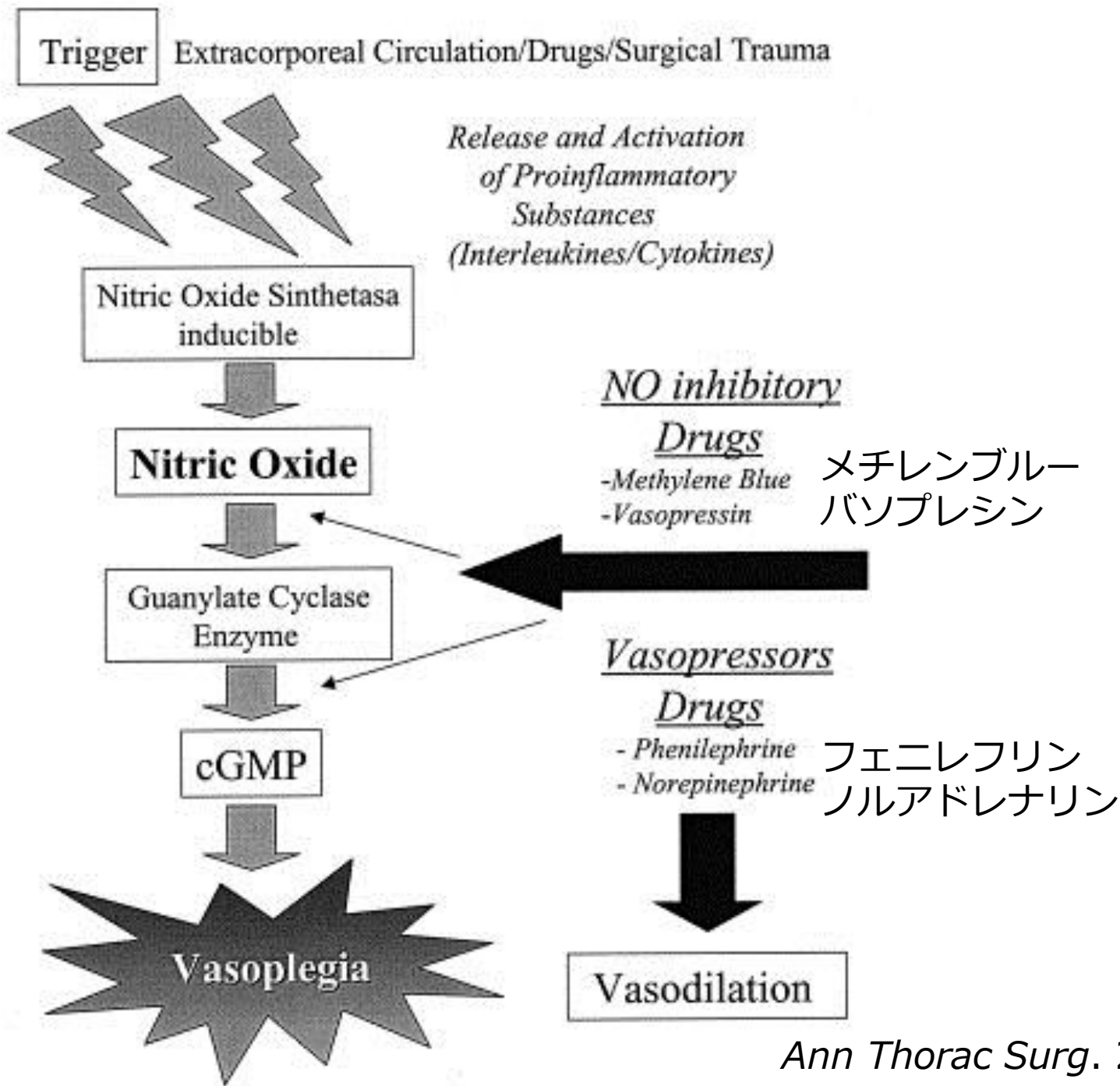
心拍出(CO): $\rightarrow \sim \uparrow$
体血管抵抗(SVR): $\downarrow$

?バソプレシン $\downarrow$
?NO産生 $\uparrow$
?K_{ATP}チャネルの異常



心臓手術後の
8-25%に発生

臓器不全のリスク $\uparrow$
死亡率 $\uparrow$
在院日数 $\uparrow$



リスク因子

- β 遮断薬
- ACEI/ARB
- CCB
- アミオダロン
- 弁の手術
- CPB前のMAP低値
- CPB時間
- CPB前の血管作動薬
- 術中アプロチニン

CPB: 人工心肺

治療

ノルアドレナリンの使用が一般的



副作用
(不整脈・心筋虚血)



重症だと
反応性に乏しい

- ・ ATP感受性K⁺チャネルの活動 ↑
- ・ NO産生 ↑
- ・ アデノ受容体の感受性 ↓
- ・ バソプレシン・糖質ステロイド ↓

バソプレシン

低血圧に反応し分泌されるホルモン
→ショックが長引けば枯渇

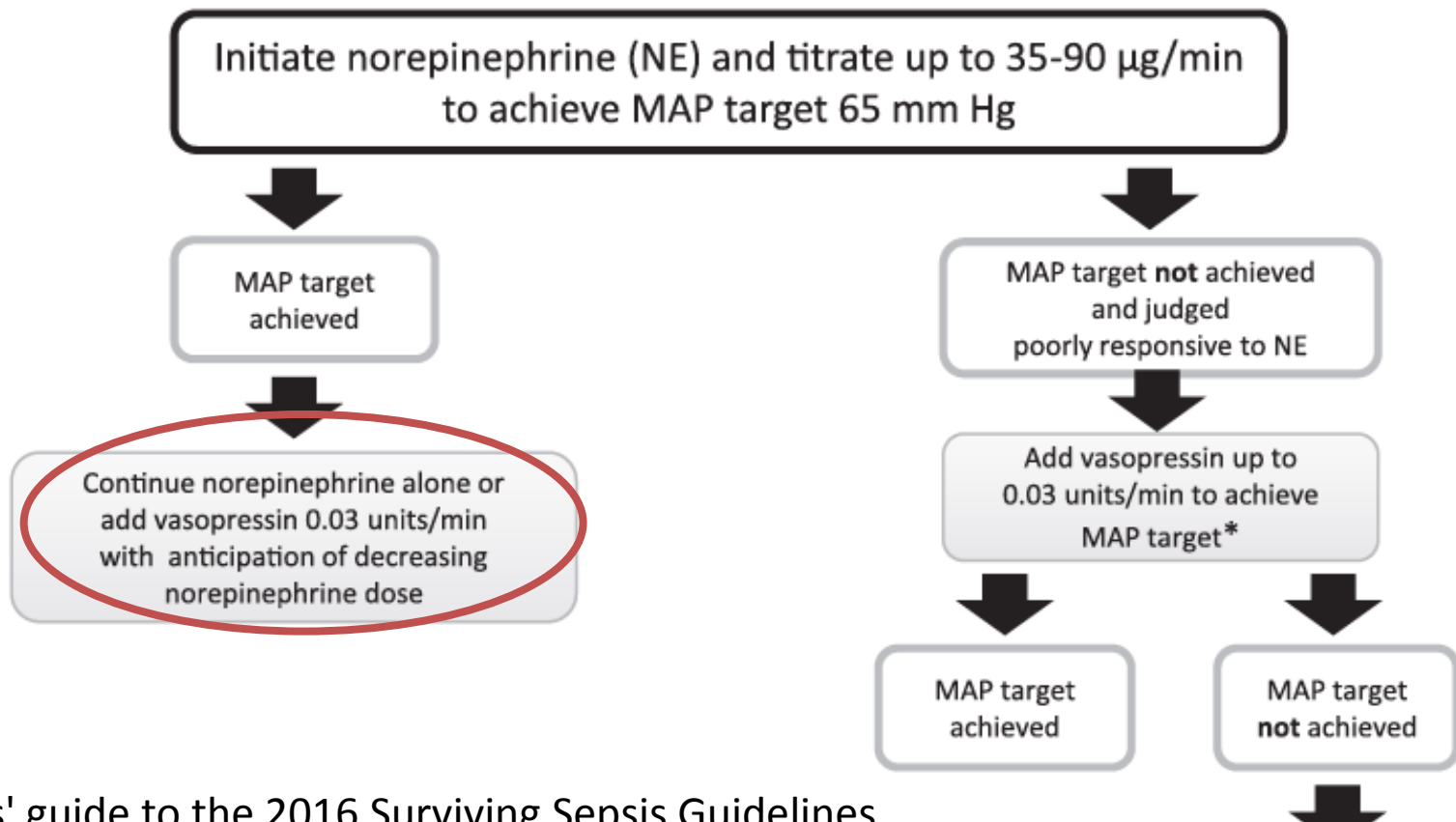
- ATP感受性K⁺チャネルの活動 ↑ →調整
- NO産生 ↑
- アデノ受容体の感受性 ↓ →カテコラミンへの
血管反応性の改善

血管拡張性ショックにおける心保護・腎保護の可能性

Vasoplegic症候群治療の選択肢となりそう

敗血症におけるバソプレシン

Vasopressor Use for Adult Septic Shock (with guidance for steroid administration)



A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines.
Intensive Care Med. 2017;43:299-303.

敗血症におけるバソプレシン

Vasopressor Use for Adult Septic Shock (with guidance for steroid administration)

We suggest adding either vasopressin (up to 0.03 U/min) or epinephrine to norepinephrine with the intent of raising MAP to target, or adding vasopressin (up to 0.03 U/min) to decrease norepinephrine dosage.

(weak recommendation, low quality of evidence)

with anticipation of decreasing
norepinephrine dose

MAP target
achieved

MAP target
not achieved

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

VASST trial

N Engl J Med. 2008; 358:877-87.

multicenter double-blind RCT

P 成人の敗血症性ショックで血管作動薬開始する患者

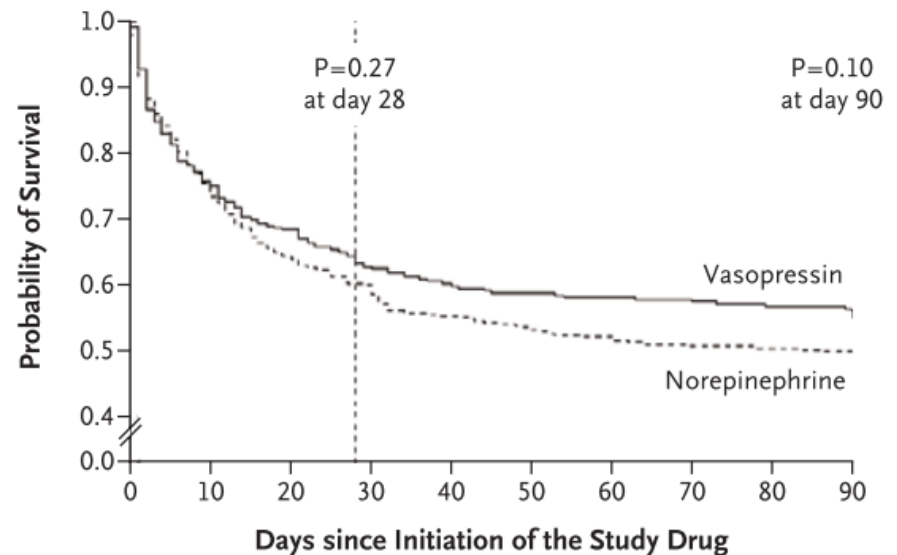
I バソプレシン (0.01~0.03 IU/min)

C ノルアドレナリン (5~15 µg/min)

O 28日死亡率

死亡率は改善せず

ランダム化時のノルアド投与量が少量 (5~14µg/min) であった群では、バソプレシン群で死亡率低下



at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Vasopressin	397	301	272	249	240	234	232	230	226	220
Norepinephrine	382	289	247	230	212	205	200	194	193	191

Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock*

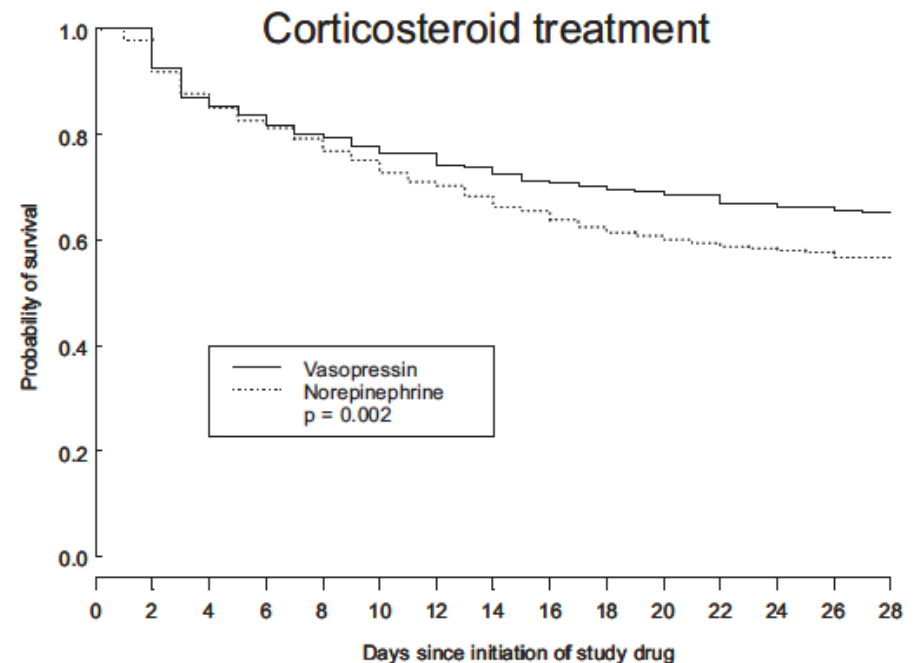
Crit Care Med. 2009; 37: 811-8

VASST trialのpost hoc解析

multicenter double-blind RCT

P	成人の敗血症性ショックで血管作動薬開始する患者
I	バソプレシン (0.01~0.03 IU/min) ± ステロイド
C	ノルアドレナリン (5~15 µg/min) ± ステロイド
O	28日死亡率

ステロイド使用した
バソプレシン群で
死亡率↓



Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock

The VANISH Randomized Clinical Trial

JAMA. 2016;316:509-18.

multicenter double-blind RCT in U.K.

P	成人の敗血症性ショック発症6時間以内の患者
I	バソプレシン (～0.06 IU/min) ± hydrocortisone
C	ノルアドレナリン (～12μg/min) ± hydrocortisone
O	28日のKidney failure free days (AKIN>3)

<結果>

- Primary outcomeのkidney failure free daysは有意差なし
- RRT施行率25.4% vs 35.3%とバソプレシンで減少
- 指虚血がバソプレシンで多め

現在のバソプレシンの位置付け

- 敗血症性ショックに第一選択の血管収縮薬として単独で用いるエビデンスは乏しく、あくまでノルアドレナリンに抵抗性のショックに併用する形で用いる
- バソプレシンに腎機能保護作用があるかどうかはわからない

心臓外科術後の 血管拡張性ショックではどうか？

- 心臓外科術後の血管拡張性ショックに対して、バソプレシンを用いることで、合併症を増やさずに、血圧が上昇、カテコラミンの必要量が減少した、という報告はあり

Circulation 1997; 96(9 Suppl):II-286-90

Circulation 2003; 107:2313-9

Ann Card Anaesth 2012; 15:128-33

- これまでノルアドレナリンとの直接比較を行ったRCTはない

Question

心臓外科術後の
血管拡張性ショックにおいて
バソプレシンは
ノルアドレナリンとくらべ
いいのか？

Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery

The VANCS Randomized Controlled Trial

Ludhmila Abrahao Hajjar, M.D., Ph.D., Jean Louis Vincent, M.D., Ph.D.,
Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, M.D., Ph.D., Andrew Rhodes, M.D., Ph.D.,
Giovanni Landoni, M.D., Eduardo Atsushi Osawa, M.D., Ph.D., Renato Rosa Melo, M.D.,
Marcia Rodrigues Sundin, M.D., Solimar Miranda Grande, M.D., Fabio A. Gaiotto, M.D., Ph.D.,
Pablo Maria Pomerantzeff, M.D., Ph.D., Luis Oliveira Dallan, M.D., Ph.D., Rafael Alves Franco, M.D.,
Rosana Ely Nakamura, M.D., Luiz Augusto Lisboa, M.D., Ph.D., Juliano Pinheiro de Almeida, M.D., Ph.D.,
Aline Muller Gerent, M.D., Dayenne Hianae Souza, M.D., Maria Alice Galiane, M.D.,
Julia Tizue Fukushima, M.Sc., Clarice Lee Park, M.D., Cristiane Zambolim, M.D.,
Graziela Santos Rocha Ferreira, M.D., Tânia Mara Strabelli, M.D., Ph.D.,
Felipe Lourenco Fernandes, M.D., Ligia Camara, R.N., Suely Zeferino, R.N.,
Valter Garcia Santos, R.Ph., Marilde Albuquerque Piccioni, M.D., Ph.D.,
Fabio Biscegli Jatene, M.D., Ph.D., Jose Otavio Costa Auler, Jr., M.D., Ph.D.,
Roberto Kalil Filho, M.D., Ph.D.

論文のPICO

P	定期のCPBを用いた心臓手術後に 血管拡張性ショックとなった成人患者
I	バソプレシン(0.01-0.06 U/min)の 使用
C	ノルアドレナリン(10-60 $\mu\text{g}/\text{min}$)の 使用
O	術後30日での死亡率と合併症率

CPB: 人工心臓

方法

研究デザイン

- 単施設前向きdouble-blind RCT
 - サンパウロ大学(ブラジル)のHeart Institute
- コンピュータ作成のランダム化リストによる1:1割付け
- 統計家が割り付けを示した封筒を作成し、薬を準備する薬剤師に渡した
- 治療者・評価者・研究者・患者(と家族)が盲検化

Patients

□Inclusion criteria

- 18歳以上
- 定期のCPBを用いた心臓手術を受ける
 - CABG、弁置換・弁修復術
- CPB離脱48時間以内に血管作動薬が必要となる血管拡張性ショックとなった

血管拡張性ショックの定義

- 難治性低血圧(MAP 65mmHg未満)
 - 輸液チャレンジ(1000ml以上の晶質液投与)に反応しない
- Cardiac index ≥ 2.2 L/min²/m²

Patients

□□Exclusion criteria

- 大動脈手術や心臓移植
- 術前からの心収縮薬使用
- IABP以外の心室補助装置の使用
- 低ナトリウム血症 (Na^+ 130mEq/L未満)
- 急性冠症候群
- 急性腸管虚血
- Raynaud病の既往
- 妊娠
- 悪性腫瘍

Protocol

<モニタリング>

CVC, Aライン→Flo Trac
(IABPだとPAC)

<人工心肺(CPB)>

装置

・遠心ポンプ、MPP膜、リザーバー

プライミング

- ・乳酸リンゲル 1500mL
- ・20%マンニトール 1g/kg
- ・ヘパリン 2500単位

CPB中管理

- ・32-34°C
- ・ α -stat
- ・非拍動流: 2.0-2.4L/min/m²
- ・灌流圧: 50-90 mmHg
- ・心筋保護: antegrade crystalloid 30分ごと
- ・乳酸リンゲルを灌流圧、利尿、COを元に投与
- ・膠質液の使用はしない

<麻酔導入>

フェンタニル 3-5 μ g/kg
ミダゾラム 0.05 mg/kg
Etomidate 0.2-0.3 mg/kg
Pancronium 0.1mg/kg
mPSL 10mg/kg
 ϵ -aminocaproic acid 5g→1g/hを終了まで

<術中管理>

AOI+fentanyl
CPB中にミダゾラム, Pancronium追加
MV: VT=6ml/kg, PEEP 5-8cmH₂O
FiO₂ 0.6-1.0 (SpO₂ >95%)
血糖管理: BS<160になるようにinsulin持続
降圧薬: ニトログリセリン or ニトロプルシド
強心薬: ドブタミン
ヘパリン: 500IU/kg bolus→ACT 480秒目標
プロタミン: ヘパリンと同量で術前ACTまで

Protocol

術後ICUに入室し、循環動態のモニタリングを48時間継続

血管拡張性ショック

<バソプレシン>
0.12単位/mL



<ノルアドレナリン>
120 μ g/mL

MAP 65mmHgを目標に5mL/hで開始

(0.01単位/min)



(10 μ g/min)

10分ごとに2.5mL/hずつ増量(max 30mL/h)

(0.01-0.06単位/min)



(10-60 μ g/min)

open-labelのノルアドレナリンを追加

重大な合併症(SAE)が起きた場合

- 急性のST上昇
- 重症もしくはは致死的不整脈
- 急性腸管虚血、指趾虚血
- 低ナトリウム血症 (Na^+ 130mEq/L未満)

試験薬を少なくとも8時間中止

MAPを保つために必要であれば、ノルアドレナリンを開始

以下の場合には試験薬を再開できる

- SAEが治療された
- 上記の症状が改善した
- 試験薬や研究プロトコールによるものではないと考えられる

Primary outcome

術後28日での死亡と合併症を認めない率
(VASST研究で用いられたBrussel基準)

心臓手術のoutcomeのデータがない



以下に変更

術後30日での死亡と合併症を認めない率
(modified Society of Thoracic
Surgeons score)

modified

Society of Thoracic Surgeons score

- 脳梗塞
 - 72時間以上持続するMRIに合致した中枢神経障害
- 48時間以上の人工呼吸器
- 深部胸骨創感染
 - 胸骨創部培養陽性 or CTで疑われる
- 再手術
- 急性腎不全
 - 新たに透析の必要
 - Cr: 2.0mg/dL, 術前直近の2倍

Secondary Outcome

- 術後30日
 - 感染、敗血症性ショック
 - 不整脈(AF, 心室性不整脈)
 - 人工呼吸時間
 - 循環動態への効果
 - 安定までの時間、循環動態変数の変化、ドブタミンを含む他の血管作動薬の使用
 - 急性腸管虚血、指趾虚血、AMI
 - ICU在室日数、在院日数

post-hoc解析

- 肺血栓塞栓
- 低心拍出症候群(LOS)
- ARDS
- せん妄
- AKIN基準のAKIステージ
- RRT
- ICU再入室
- SOFA
- 術前 β 遮断薬、ACEI/ARB使用
- 追加でのノルアドレナリンやVasopressin plasma concentrationが必要な人数
- 90日死亡

サンプルサイズ・統計

複合アウトカム

- ノルアドレナリン群 55%
- ARRが30%

Intensive Care Med 2010; 36:57–65

5%がfollow-up lossすると予想

$\alpha = 0.05$, power = 80%

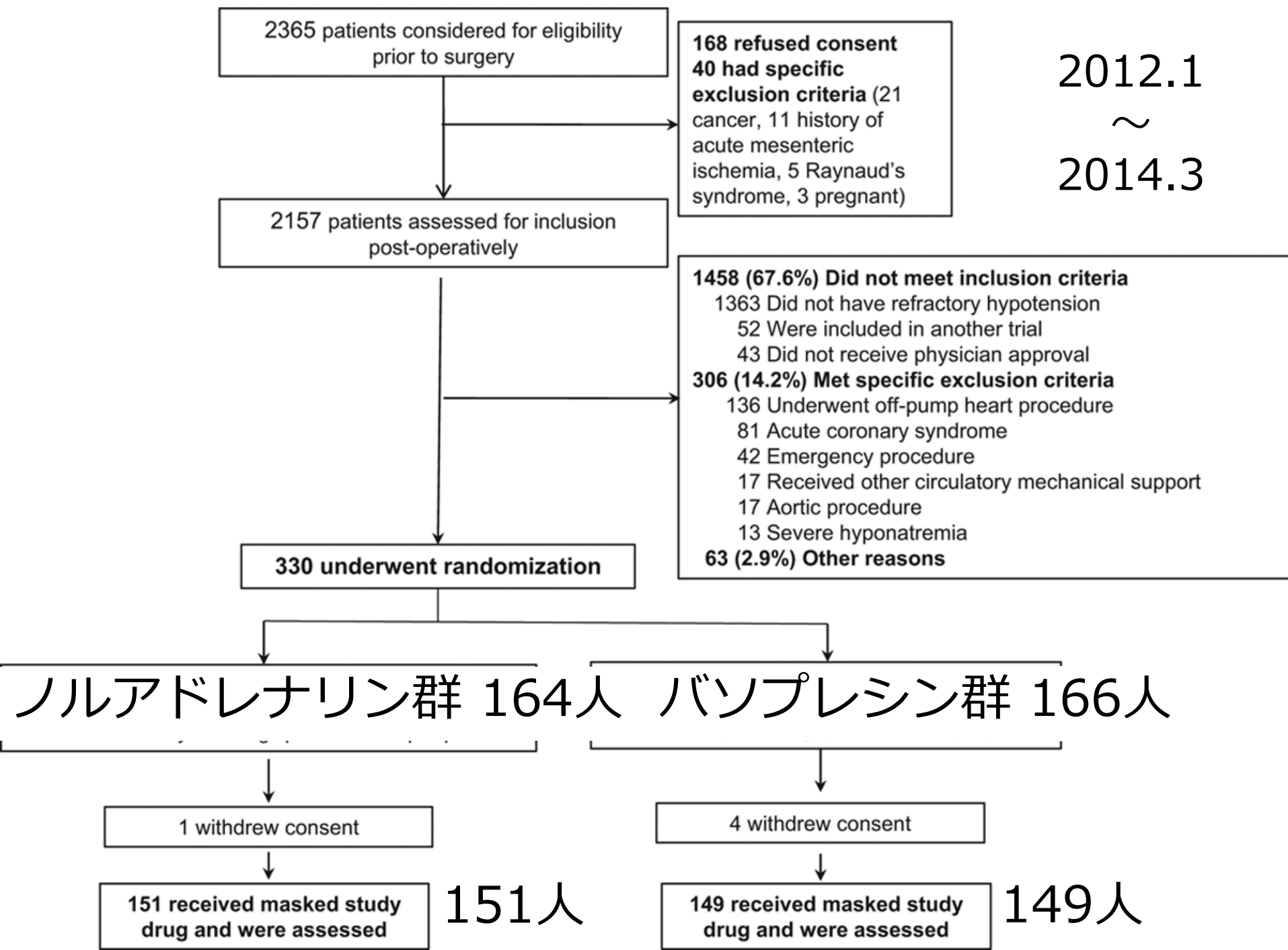
300人必要と算出

150人ずつ参加したところで中間解析

Modified ITT解析

SPSS version 18.0を使用

結果



Variable	Norepinephrine (n = 151)	Vasopressin (n = 149)
Age (yr), mean and SD	55 ± 13	54 ± 14
Weight (kg), mean and SD	70 ± 13	73 ± 14
Height (m), mean and SD	1.63 ± 0.08	1.65 ± 0.09
Sex, n (%)		
Female	71 (47.0)	67 (45.0)
Male	80 (53.0)	82 (55.0)
Diabetes mellitus, n (%)	67 (44.0)	71 (47.6)
Hypertension, n (%)	77 (51.0)	74 (49.7)
History of acute myocardial infarction, n (%)	66 (43.7)	56 (37.6)
Congestive heart failure, n (%)	50 (33.1)	65 (43.6)
COPD, n (%)	65 (43.0)	54 (36.2)
Chronic renal failure, n (%)	44 (29.1)	37 (24.8)
Liver disease, n (%)	24 (15.9)	26 (17.4)
Excessive alcohol use, n (%)	31 (20.5)	31 (20.8)
Cancer, n (%)	12 (7.9)	6 (4.0)
β-blocker use, n (%)	97 (64.2)	97 (65.1)
Statin use, n (%)	27 (17.9)	26 (17.4)
ACEI/ARB use, n (%)	70 (46.4)	53 (35.6)
LVEF, n (%)		
> 60	79 (52.3)	79 (53.0)
40–60	50 (33.1)	40 (26.8)
< 40	22 (14.6)	30 (20.1)
IABP use	11 (7.3)	15 (10.1)
EuroSCORE, median (IQR)	5 (4–6)	5 (4–7)

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin II receptor blockers; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; EuroSCORE = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; IABP = intraaortic balloon pump counterpulsation; IQR = interquartile range; LVEF = left ventricular ejection fraction.

<ベースライン> バソプレシン群は

- 心不全の既往
- LVEF < 40%
- IABP使用

が多め

- AMIの既往
- COPD
- 慢性腎不全
- ACEI/ARBの使用

が少なめ

有意差はなし

手術について

Variable	Norepinephrine (n=151)	Vasopressin (n=149)
Type of surgery		
CABG	73 (48.4%)	64 (43.0%)
Valve surgery	47 (31.1%)	55 (36.9%)
Combined cardiac surgery	31 (20.5%)	30 (20.1%)
Epinephrine	44 (29.1%)	39 (26.2%)
Dobutamine	55 (36.4%)	51 (34.2%)
RBC transfusion	31 (20.5%)	31 (20.8%)
Duration of CPB	80 (68 - 90)	79 (65 - 90)
Fluid balance (mean, SD)	2459 ± 802	2352 ± 824
Initial ScvO ₂ (median, IQR)	67 (65 - 70)	65 (61 - 70)
Final ScvO ₂ (median, IQR)	70 (63 - 75)	70 (68 - 75)
Initial Ht (median, IQR)	38 (36 - 40)	38 (36 - 40)
Final Ht (median, IQR)	30 (29 - 32)	30 (29 - 32)

SD – standard deviation; IQR – Interquartile range; CABG - Coronary artery bypass grafting; CPB - Cardiopulmonary bypass; ScvO₂ - central venous oxygen saturation; HT - hematocrit; Initial - beginning of surgery; Final - End of surgery.

1/4程度でアドレナリンの使用

Variable	Norepinephrine (n = 151)	Vasopressin (n = 149)	Unadjusted Odds Ratio or Hazard Ratio or Between- group Difference (95% CI)	P Value	Adjusted* Odds Ratio or Hazard Ratio or Between- group Difference (95%CI)	P Value
Primary outcome, n (%)	74 (49.0)	48 (32.2)	0.55 (0.38 to 0.80)	0.0014	0.52 (0.36 to 0.75)	0.0003
30-d mortality	24 (15.9)	23 (15.4)	0.99 (0.56 to 1.76)	0.98	1.11 (0.62 to 1.96)	0.73
MV > 48 h	13 (8.6)	8 (5.4)	0.62 (0.26 to 1.49)	0.28	0.62 (0.26 to 1.51)	0.30
Sternal wound infection	15 (9.9)	7 (4.7)	0.46 (0.19 to 1.13)	0.09	0.48 (0.19 to 1.18)	0.11
Reoperation	10 (6.6)	10 (6.7)	0.8 (0.52 to 1.23)	0.31	0.79 (0.51 to 1.22)	0.28
Stroke	4 (2.6)	4 (2.7)	1.03 (0.26 to 4.11)	0.97	1.08 (0.27 to 4.39)	0.91
Acute renal failure	54 (35.8)	15 (10.3)	0.26 (0.15 to 0.46)	< 0.0001	0.26 (0.15 to 0.46)	< 0.0001
Secondary outcomes, n (%)						
Infection	23 (15.2)	16 (10.7)	0.67 (0.34 to 1.33)	0.25	0.71 (0.35 to 1.42)	0.33
Septic shock	13 (8.6)	9 (6.0)	0.68 (0.28 to 1.65)	0.40	0.73 (0.3 to 1.81)	0.50
Atrial fibrillation	124 (82.1)	95 (63.8)	0.38 (0.22 to 0.65)	0.0004	0.37 (0.22 to 0.64)	0.0004
Ventricular arrhythmias	32 (21.2)	27 (18.1)	0.82 (0.46 to 1.46)	0.50	0.8 (0.45 to 1.43)	0.45
Length of ICU stay (d), median (IQR)	6 (4 to 9)	5 (4 to 7)	-2.42 (-4.11 to -0.73)	0.0050	-2.28 (-3.94 to -0.62)	0.0071
Length of hospital stay (d), median (IQR)	13 (10 to 20)	10 (8 to 12)	-3.76 (-6.1 to -1.42)	0.0016	-3.66 (-6.01 to -1.32)	0.0022

*Adjustment was performed for predictive variables of the combined endpoint: chronic renal failure, initial hematocrit level, and intraoperative use of epinephrine. Hazard ratio was used for primary outcomes. Odds ratio or between-group difference was used for secondary outcomes.

ICU = intensive care unit; IQR = interquartile range; MV = mechanical ventilation.

Primary Outcome

ノルアド: 74人(49%), バソプレシン: 48人(32.3%)

ARR = 16.8%, NNT = 6

Variable	Norepinephrine (n = 151)	Vasopressin (n = 149)	Unadjusted Odds Ratio or Hazard Ratio or Between- group Difference (95% CI)	P Value	Adjusted* Odds Ratio or Hazard Ratio or Between- group Difference (95%CI)	P Value
Primary outcome, n (%)	74 (49.0)	48 (32.2)	0.55 (0.38 to 0.80)	0.0014	0.52 (0.36 to 0.75)	0.0003
30-d mortality	24 (15.9)	23 (15.4)	0.99 (0.56 to 1.76)	0.98	1.11 (0.62 to 1.96)	0.73
MV > 48 h	13 (8.6)	8 (5.4)	0.62 (0.26 to 1.49)	0.28	0.62 (0.26 to 1.51)	0.30
Sternal wound infection	15 (9.9)	7 (4.7)	0.46 (0.19 to 1.13)	0.09	0.48 (0.19 to 1.18)	0.11
Reoperation	10 (6.6)	10 (6.7)	0.8 (0.52 to 1.23)	0.31	0.79 (0.51 to 1.22)	0.28
Stroke	4 (2.6)	4 (2.7)	1.03 (0.26 to 4.11)	0.97	1.08 (0.27 to 4.39)	0.91
Acute renal failure	54 (35.8)	15 (10.3)	0.26 (0.15 to 0.46)	< 0.0001	0.26 (0.15 to 0.46)	< 0.0001
Secondary outcomes, n (%)						
Infection	23 (15.2)	16 (10.7)	0.67 (0.34 to 1.33)	0.25	0.71 (0.35 to 1.42)	0.33
Septic shock	13 (8.6)	9 (6.0)	0.68 (0.28 to 1.65)	0.40	0.73 (0.3 to 1.81)	0.50
Atrial fibrillation	124 (82.1)	95 (63.8)	0.38 (0.22 to 0.65)	0.0004	0.37 (0.22 to 0.64)	0.0004
Ventricular arrhythmias	32 (21.2)	27 (18.1)	0.82 (0.46 to 1.46)	0.50	0.8 (0.45 to 1.43)	0.45
Length of ICU stay (d), median (IQR)	6 (4 to 9)	5 (4 to 7)	-2.42 (-4.11 to -0.73)	0.0050	-2.28 (-3.94 to -0.62)	0.0071
Length of hospital stay (d), median (IQR)	13 (10 to 20)	10 (8 to 12)	-3.76 (-6.1 to -1.42)	0.0016	-3.66 (-6.01 to -1.32)	0.0022

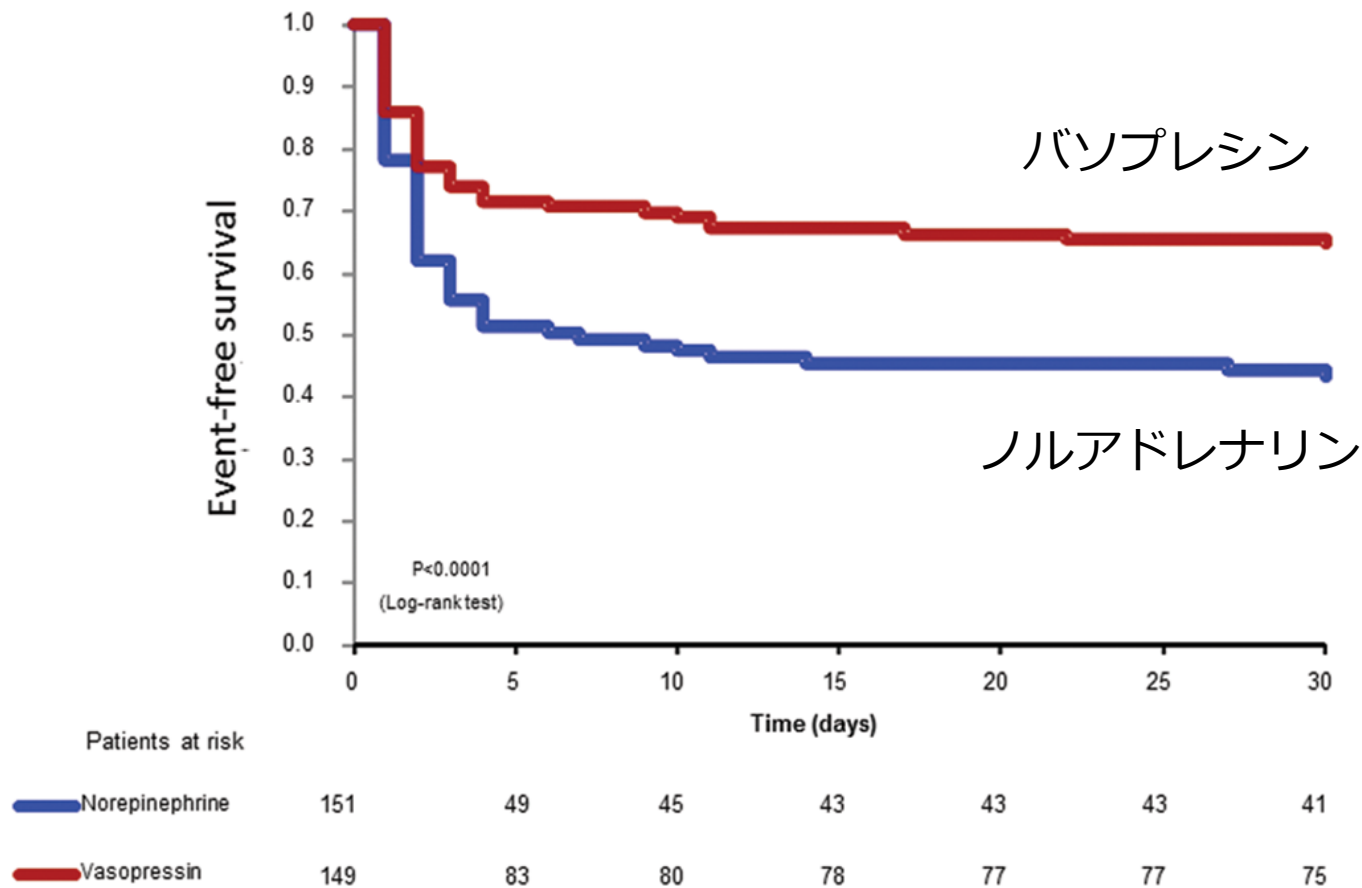
*Adjustment was performed for predictive variables of the combined endpoint: chronic renal failure, initial hematocrit level, and intraoperative use of epinephrine. Hazard ratio was used for primary outcomes. Odds ratio or between-group difference was used for secondary outcomes.

ICU = intensive care unit; IQR = interquartile range; MV = mechanical ventilation.

Secondary Outcome

バソプレシン群で、AKI発症低下、心房細動の発生率低下、ICU滞在期間・入院期間低下

Kaplan-Meire曲線



post hoc解析

Variable	Norepinephrine (n=151)	Vasopressin (n=149)	Unadjusted Odds Ratio or Between- Group Difference (95%CI)	P	Adjusted* Odds Ratio or Between- Group Difference (95%CI)	p
Pulmonary thromboembolism	4 (2.6%)	4 (2.7%)	1.01 (0.25 - 4.13)	0.98	1.04 (0.25 - 4.32)	0.96
Low cardiac output	17 (11.3%)	13 (8.7%)	0.75 (0.35 - 1.61)	0.47	0.77 (0.36 - 1.65)	0.49
Delirium	27 (17.9%)	27 (18.1%)	1.02 (0.56 - 1.83)	0.96	0.97 (0.53 - 1.76)	0.92
AKIN						
0	56 (37.1%)	95 (65.5%)	Reference		Reference	
1	28 (18.5%)	29 (20.0%)	1.64 (0.89 - 3.03)	0.12	1.83 (0.94 - 3.54)	0.07
2	18 (11.9%)	9 (6.2%)	3.39 (1.43 - 8.06)	0.0057	5.49 (2.09 - 14.4)	0.0005
3	49 (32.5%)	12 (8.3%)	6.93 (3.4 - 14.12)	<0.0001	10.84 (4.54 - 25.88)	<0.0001
RRT	21 (13.9%)	4 (2.7%)	0.17 (0.06 - 0.51)	0.0016	0.11 (0.03 - 0.4)	0.0007
ARDS	20 (13.2%)	15 (10.1%)	0.73 (0.36 - 1.49)	0.39	0.76 (0.37 - 1.56)	0.45
Readmission	35 (23.2%)	29 (19.5%)	0.8 (0.46 - 1.39)	0.43	0.75 (0.39 - 1.47)	0.41
SOFA IPO, mean and SD	3.4 ± 1.5	3.1 ± 1.6	-0.32 (-0.67 to 0.03)	0.07	-0.31 (-0.63 to 0.01)	0.06
SOFA 1 st POD, mean and SD	3.6 ± 2.3	2.8 ± 2.4	-0.82 (-1.35 to -0.29)	0.0025	-0.81 (-1.3 to -0.33)	0.0011
SOFA 2 nd POD, mean and SD	3.7 ± 2.8	2.8 ± 3.1	-0.97 (-1.63 to -0.3)	0.0043	-0.97 (-1.57 to -0.37)	0.0014
SOFA 3 rd POD, mean and SD	3.6 ± 3.0	2.4 ± 3.2	-1.21 (-1.91 to -0.5)	0.0008	-1.17 (-1.8 to -0.55)	0.0002
90-day mortality	26 (17.2%)	24 (16.1%)	0.92 (0.5 - 1.69)	0.80	0.91 (0.39 - 2.11)	0.82

AKIN - Acute kidney injury network; RRT – renal replacement therapy; SOFA - Sequential Organ Failure Assessment; IPO - Immediate postoperative period; POD - Postoperative day; ICU - Intensive Care Unit

* Adjusted for baseline characteristics, including age, sex, initial hematocrit level and intraoperative use of epinephrine.

Odds ratio (OR) or between-group difference was used for secondary outcomes.

AKIN 2-3, RRT, POD 1-3のSOFAが減少

サブグループ解析

Variable	Norepinephrine	Vasopressin	Unadjusted hazard ratio	P	Adjusted hazard ratio	P
Beta-blocker use						
No (n=106)	31 (57.4%)	20 (38.5%)	0.539 (0.306 - 0.949)	0.032	0.439 (0.241 - 0.800)	0.007
Yes (n=194)	43 (44.3%)	28 (28.9%)	0.554 (0.343 - 0.894)	0.016	0.569 (0.352 - 0.921)	0.022
ACEI/ARB						
No (n=177)	34 (42.0%)	32 (33.3%)	0.695 (0.428 - 1.128)	0.141	0.659 (0.404 - 1.075)	0.095
Yes (n=123)	40 (57.1%)	16 (30.2%)	0.443 (0.247 - 0.795)	0.006	0.389 (0.214 - 0.706)	0.002

ACEI = angiotensin-conversion enzyme inhibitor; ARB = angiotensin receptor blocker.

Adjusted for chronic renal failure, initial hematocrit level and intraoperative use of epinephrine.

β遮断薬内服では減少
ACEI/ARBでは変化なし

Variable	Norepinephrine (n=151)	Vasopressin (n=149)	<i>P</i> value [†]	
Length of study drug infusion (h) median (IQR)	57 (22 - 114)	34 (13 - 75)	0.0003	*
Onset of drug infusion				
Operating room	50 (33.1%)	52 (34.9%)	0.69	**
IPO	77 (51.0%)	77 (51.7%)		
1 st POD	20 (13.2%)	14 (9.4%)		
2 nd POD	4 (2.6%)	6 (4.0%)		
Additional open-label norepinephrine	29 (19.2%)	17 (11.4%)	0.06	**
Length of dobutamine infusion (h). median (IQR)	54 (33 - 89)	40 (26 - 68)	0.01	*
Heart rate, median (IQR)				
Before drug infusion	120 (108 - 129)	120 (102 - 124)	0.15	*
15 min	118 (106 - 130)	118 (101 - 125)	0.26	*
30 min	117 (108 - 129)	117 (104 - 125)	0.21	*
60 min	117 (106 - 130)	116 (105 - 125)	0.22	*
12 h	114 (100 - 126)	113 (98 - 120)	0.26	*
24 h	110 (98 - 122)	108 (90 - 116)		*
MAP, median (IQR)				
Before drug infusion	55 (50 - 60)	58 (49 - 60)	0.90	*
15 min	63 (60 - 67)	65 (62 - 70)	0.028	*
30 min	68 (65 - 70)	69 (66 - 73)	0.25	*
60 min	70 (68 - 75)	72 (69 - 75)	0.06	*
12 h	73 (70 - 77)	74 (70 - 77)	0.08	*
Cardiac index, median (IQR)				
Before drug infusion	2.8 (2.6 - 3.0)	2.9 (2.6 - 3)	0.71	*
15 min				
30 min				
60 min				
12 h				
24 h				
Fluid balance, median (IQR)				
IPO	650 (500 - 800)	700 (580 - 825)	0.88	*
1 st POD	310 (260 - 450)	350 (270 - 475)	0.15	*
2 nd POD	200 (150 - 330)	200 (150 - 300)	0.26	*

血管作動薬の投与時間、
ドブタミンの投与時間が減少

h – hours; min – minutes; IPO – Immediate postoperative period; POD – Postoperative day; IQR – Interquartile range. * Mann-Whitney U test; ** Chi square test, † comparison between groups

重篤な合併症

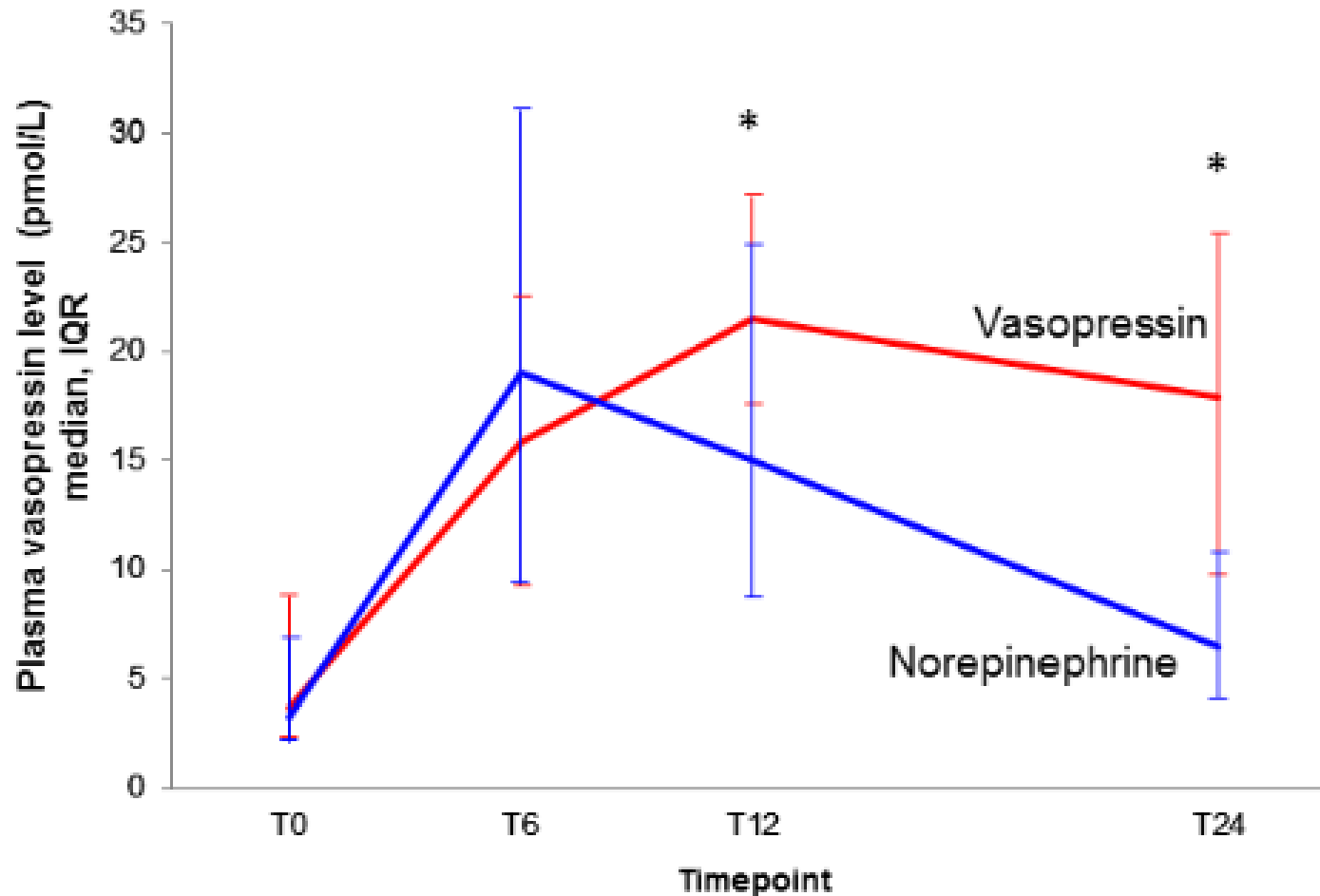
Variable	Norepinephrine (n = 151)	Vasopressin (n = 149)	P Value
No. of adverse events, n (%)			
0	126 (83.4)	125 (83.9)	0.52*
1	20 (13.2)	21 (14.1)	
2	4 (2.6)	1 (0.7)	
3	1 (0.7)	2 (1.3)	
Digital ischemia	2 (1.3)	3 (2.0)	0.68†
Mesenteric ischemia	2 (1.3)	3 (2.0)	0.68†
Hyponatremia	10 (6.6)	12 (8.1)	0.63‡
Postoperative AMI	17 (11.3)	11 (7.4)	0.25‡

*Likelihood ratio test.†Fisher exact test.‡Chi-square test.

AMI = acute myocardial infarction.

増加は認めない

血清バソプレシン濃度



ノルアドレナリン群でも初期にバソプレシン濃度の上昇が認められるが、
その後低下（生理的な上昇後、枯渇する？）
バソプレシン投与群はその濃度を維持

結果のまとめ

- ・ 術後30日での死亡と重大な術後合併症の複合アウトカムは減る

- ・ AKI ↓
- ・ ICU滞在時間、在院日数 ↓
- ・ RRTの必要性 ↓
- ・ 心房細動 ↓
- ・ 血管作動薬、強心薬の投与時間 ↓

Discussion

初めての
心外術後のVasoplegic shockに対するRCT
結果はまとめのスライドの通りであった
– 他に創部感染が減少する傾向にあった

最初の段階で使用を開始するのは
病態生理にかなっているのではないか
– 術後早期にバソプレシン濃度が下がっている
– 敗血症性ショックの状態に近似できる
• VASST研究の結果

バソプレシン

- CPB後のバソプレシン濃度低下
- 6時間後には生理的反応で上昇
- ノルアド群は、その後徐々に低下
- バソプレシン群は、その傾向がない
 - MAPが早めに上がった要因か
- 敗血症よりも心外術後の方が濃度が低い
 - 心外術後は脳からの産生と放出↓？
- 心筋消費に対する効果
 - 頻脈や心筋虚血の発生率が増加しなかった

Af

ノルアド→ $\beta 1$ 刺激

バソプレシン→ $\beta 1$ 刺激がない

腎機能

ノルアド→輸入細動脈の $\alpha 1$ 受容体

→糸球体濾過 ↓

バソプレシン→輸出細動脈のAVPR1a受容体

→糸球体濾過 ↑

ACEI/ARB

β 遮断薬の有無に関わらずoutcomeに差がない

バソプレシンとACE/ARBの経路での関与がある？

Limitation

- 単施設研究
- ノルアドレナリン群の方が
腎機能が悪くなりそうな患者に偏っている
(CKDが多い、ACE-I/ARB内服者が多い)
- アドレナリンの使用率が高い
- RRTの施行率が高い

私見

- Primary outcomeに差がでたのはAKIの差によると思われる
- バックグラウンドに有意ではないが差がある
→結果の解釈には慎重になる必要がある
- AFや血管作動薬、強心薬の投与時間が減ることは良さそう
- まだ第一選択薬としては使用しない（ノルアドレナリン抵抗性の血管拡張性ショックであれば用いる）
- AFがコントロールできない場合の選択肢となる