Journal club

腹部手術での術前血圧を参考にした ノルアドレナリン持続による血圧管理は 臓器障害を減少させるか?



東京ベイ浦安市川医療センター 集中治療科 川崎市立多摩病院 初期臨床医2年目 小幡弓真



本日の論文

Research

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery A Randomized Clinical Trial

Emmanuel Futier, MD, PhD; Jean-Yves Lefrant, MD, PhD; Pierre-Gregoire Guinot, MD, PhD; Thomas Godet, MD, PhD; Emmanuel Lorne, MD; Philippe Cuvillon, MD, PhD; Sebastien Bertran, MD; Marc Leone, MD, PhD; Bruno Pastene, MD; Vincent Piriou, MD, PhD; Serge Molliex, MD, PhD; Jacques Albanese, MD, PhD; Jean-Michel Julia, MD; Benoit Tavernier, MD, PhD; Etienne Imhoff, MD; Jean-Etienne Bazin, MD, PhD; Jean-Michel Constantin, MD, PhD; Bruno Pereira, PhD; Samir Jaber, MD, PhD; for the INPRESS Study Group

JAMA. 2017;318:1346. PMID: 28973220

手術中の低血圧は, 高リスク患者において 心不全,腎障害,意識障害に関係し, 死亡率を増加させる可能性がある

> N Engl J Med. 2014;370:1504. Anesthesiology. 2013;119:507. Anesthesiology. 2015;123:515. Anesthesiology. 2015;123:307.

周術期の低血圧は, 輸液・昇圧剤の使用により避けられるリスクである

最適な血圧目標とは???

Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery

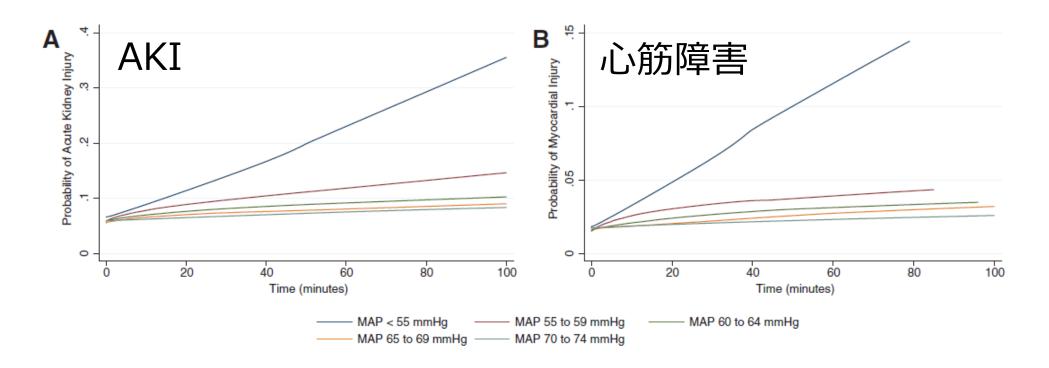
Toward an Empirical Definition of Hypotension

Michael Walsh, M.D.,* Philip J. Devereaux, M.D., Ph.D.,† Amit X. Garg, M.D., Ph.D.,‡ Andrea Kurz, M.D.,§ Alparslan Turan, M.D., Reitze N. Rodseth, M.D.,# Jacek Cywinski, M.D.,** Lehana Thabane, Ph.D.,†† Daniel I. Sessler, M.D.,‡



Anesthesiology. 2013;119:507.

2005年から2010年に行われた 非心臓手術 33000症例 cohort study 術中低血圧 と AKI, 心筋障害の発生 の関連を検討



MAP < 55mmHg, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74で検討

MAP < 55mmHgのみで, 短時間であっても AKI (AKIN stage I以上), 心筋障害 (CK/TnT↑)のリスク¶□

MAP> 55mmHgに保つことが目標?

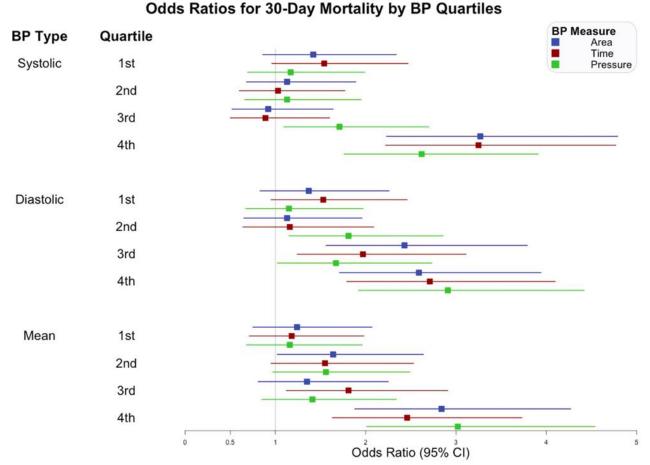
Association between Intraoperative Hypotension and Hypertension and 30-day Postoperative Mortality in Noncardiac Surgery

Terri G. Monk, M.D., M.S., Michael R. Bronsert, Ph.D., M.S., William G. Henderson, M.P.H., Ph.D., Michael P. Mangione, M.D., S. T. John Sum-Ping, M.D., Deyne R. Bentt, M.D., C.P.H.I.M.S., Jennifer D. Nguyen, M.D., Joshua S. Richman, M.D., Ph.D., Robert A. Meguid, M.D., M.P.H., Karl E. Hammermeister, M.D.



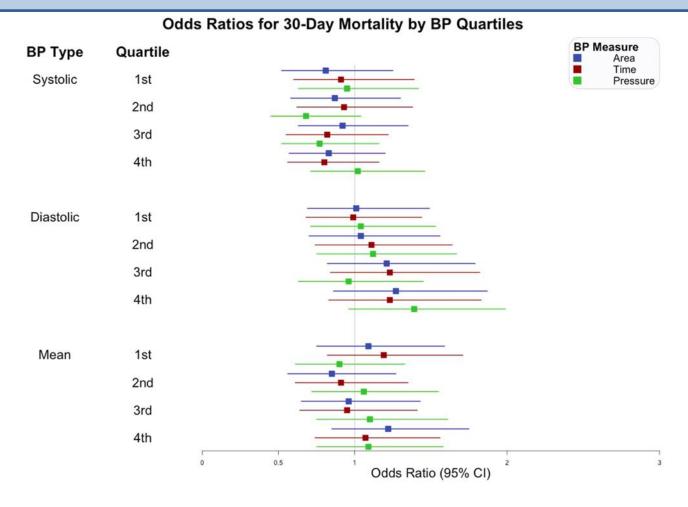
Anesthesiology. 2015;123:307.

2001年から2008年に行われた 非心臓手術 約18000症例 後ろ向きcohort study 麻酔中の血圧変動 と 術後30日死亡率 の関連を検討



術後30日死亡率増加の閾値

SBP < 67mmHgが8.7分以上MAP < 49mmHgが3.9分以上DBP < 33mmHgが4.4分以上



術中高血圧 と 術後30日死亡率 は関係なし

Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery

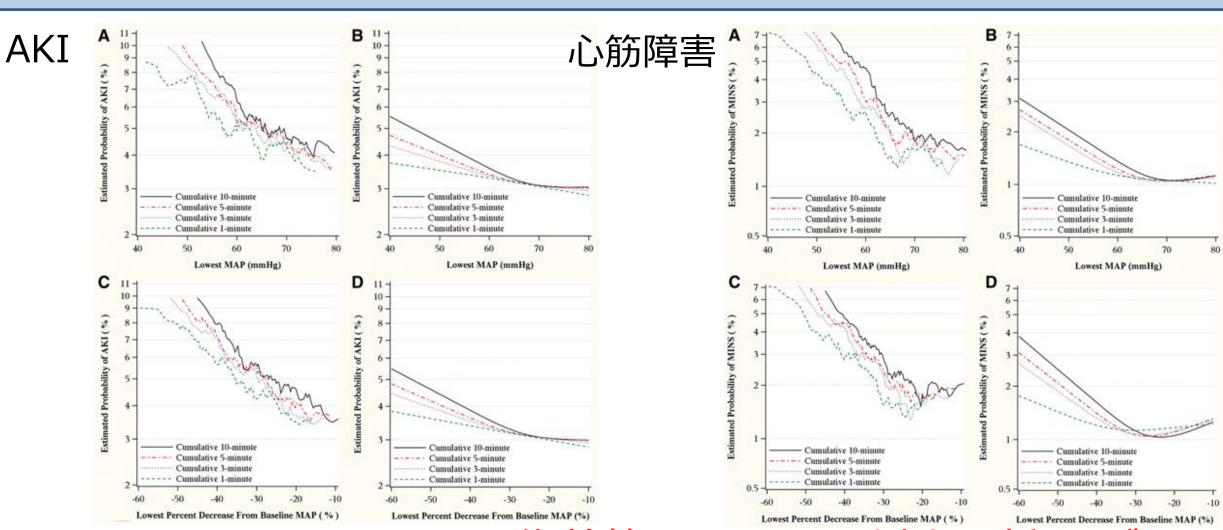
A Retrospective Cohort Analysis

Vafi Salmasi, M.D., Kamal Maheshwari, M.D., M.P.H., Dongsheng Yang, M.A., Edward J. Mascha, Ph.D., Asha Singh, M.D., Daniel I. Sessler, M.D., Andrea Kurz, M.D.



Anesthesiology. 2017;126:47.

2005年から2014年に行われた 非心臓手術 約57000症例後ろ向きcohort study 術中低血圧 と AKI, 心筋障害 の関連を検討



MAP<65mmHg と 術前値からの20%以上の低下 がAKI (AKIN stage I以上), 心筋障害 (CK/TnT↑)のリスク因子

MAP>65mmHgとした管理が必要そう.

すべての患者にこれを適応してよいのか?

Guideline

ACC/AHA Clinical Practice Guideline

2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Circulation. 2014;130:e278.

Individualizing Care in Patients With Associated Conditions and Comorbidities—The ACC and AHA recognize the complexity of managing patients with multiple conditions, compared with managing patients with a single disease, and the challenge is compounded when CPGs for evaluation or treatment of several coexisting illnesses are discordant or interacting.⁷ CPGs attempt to define practices that meet the needs of patients in most, but not all, circumstances and do not replace clinical judgment.

非心臓手術において, 併存疾患によって 個別に治療することを推奨

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 24, 2014

VOL. 370 NO. 17

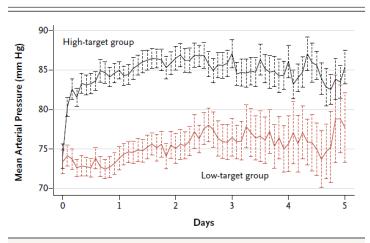
High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock

Pierre Asfar, M.D., Ph.D., Ferhat Meziani, M.D., Ph.D., Jean-François Hamel, M.D., Fabien Grelon, M.D.,
Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Nadia Anguel, M.D., Jean-Paul Mira, M.D., Ph.D., Pierre-François Dequin, M.D., Ph.D.,
Soizic Gergaud, M.D., Nicolas Weiss, M.D., Ph.D., François Legay, M.D., Yves Le Tulzo, M.D., Ph.D.,
Marie Conrad, M.D., René Robert, M.D., Ph.D., Frédéric Gonzalez, M.D., Christophe Guitton, M.D., Ph.D.,
Fabienne Tamion, M.D., Ph.D., Jean-Marie Tonnelier, M.D., Pierre Guezennec, M.D., Thierry Van Der Linden, M.D.,
Antoine Vieillard-Baron, M.D., Ph.D., Eric Mariotte, M.D., Gaël Pradel, M.D., Olivier Lesieur, M.D.,
Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., Fabien Hervé, M.D., Damien du Cheyron, M.D., Ph.D., Claude Guerin, M.D., Ph.D.,
Alain Mercat, M.D., Ph.D., Jean-Louis Teboul, M.D., Ph.D., and Peter Radermacher, M.D., Ph.D.,
for the SEPSISPAM Investigators*

N Engl J Med. 2014;370:1583.

2010年から2011年に行われた多施設RCT septic shockの患者

最長で5日間もしくは昇圧剤投与が終了するまで MAPを80-85mmHg or 65-70mmHgに保つ群の28日死亡率



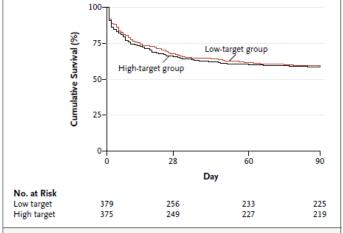


Figure 2. Mean Arterial Pressure during the 5-Day Study Period.

Figure 3. Kaplan-Meier Curves for Cumulative Survival.

28日,90日死亡率に有意差なし

慢性高血圧患者:高MAP群

- ・血清Cr値の悪化 _{I C}
- ・腎代替療法の導入

高MAP群: 心房細動 1□

Variable	Low-Target Group (N=388)	High-Target Group (N=388)	P Value
Cumulative fluid intake from day 1 to day 5 — liters	10.0 (5.8-14.0)	10.5 (5.5-14.0)	0.89
Cumulative urine output from day 1 to day 5 — liters	6.7 (2.9-10.7)	6.9 (2.4-10.7)	0.87
Cumulative fluid balance from day 1 to day 5 — liters	2.8 (0.0-6.2)	2.4 (0.0-6.0)	0.74
Median dose of norepinephrine (IQR) — μg/kg/min			
Day 1	0.45 (0.17-1.21)	0.58 (0.26-1.80)	<0.00
Day 2	0.16 (0.03-0.48)	0.38 (0.14-0.90)	<0.00
Day 3	0.02 (0.00-0.16)	0.14 (0.01-0.50)	<0.00
Day 4	0.00 (0.00-0.05)	0.03 (0.00-0.22)	<0.00
Day 5	0.00 (0.00-0.03)	0.01 (0.00-0.15)	<0.00
Duration of catecholamine infusion — days	3.7±3.2	4.7±3.7	<0.00
Primary outcome: death at day 28 — no. (%)*	132 (34.0)	142 (36.6)	0.57
Secondary outcomes — no./total no. (%)			
Death at day 90†	164 (42.3)	170 (43.8)	0.74
Survival at day 28 without organ support‡	241 (62.1)	235 (60.6)	0.66
Doubling of plasma creatinine	161 (41.5)	150 (38.7)	0.42
No chronic hypertension	71/215 (33.0)	85/221 (38.5)	0.32
Chronic hypertension	90/173 (52.0)	65/167 (38.9)	0.02
Renal-replacement therapy from day 1 to day 7	139 (35.8)	130 (33.5)	0.50
No chronic hypertension	66/215 (30.7)	77/221 (34.8)	0.36
Chronic hypertension	73/173 (42.2)	53/167 (31.7)	0.04
Serious adverse events — no. (%)			
Any	69 (17.8)	74 (19.1)	0.64
Acute myocardial infarction(2 (0.5)	7 (1.8)	0.18
Atrial fibrillation	11 (2.8)	26 (6.7)	0.02
Ventricular fibrillation or tachycardia	15 (3.9)	22 (5.7)	0.24
Digital ischemia	9 (2.3)	10 (2.6)	0.82
Mesenteric ischemia	9 (2.3)	9 (2.3)	1.00
Bleeding	42 (10.8)	31 (8.0)	0.22

Leone et al. Critical Care (2015) 19:101 DOI 10.1186/s13054-015-0794-z



REVIEW

Open Access

Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature

Marc Leone^{1*}, Pierre Asfar², Peter Radermacher³, Jean-Louis Vincent⁴ and Claude Martin¹

Crit Care. 2015;19:101.

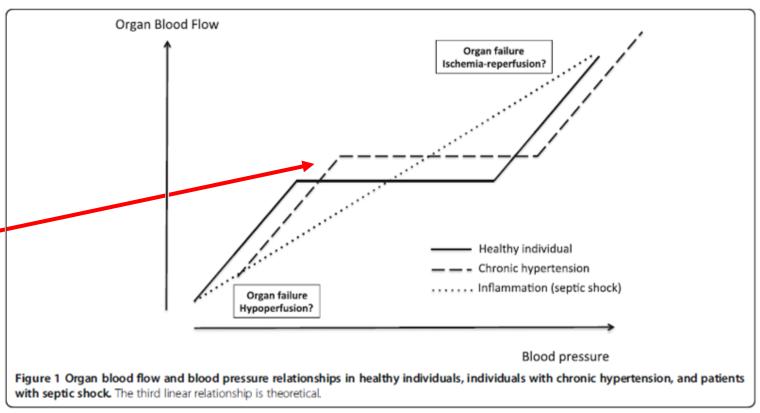
2000年1月から2014年6月までに出版された7つの比較研究 (RCT: 2, 観察研究: 5)の検討

敗血症におけるMAPの目標は65mmHgとされているが, 高血圧患者において MAP 75-85mmHgにすることでAKIを減少させた

臓器血流

脳,腎臓は 血流の自動調節能 (autoregulation)により, ある範囲の血圧の中で, 血流を一定に保っている.

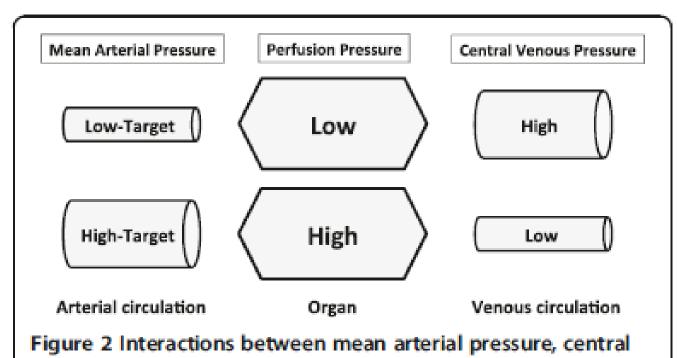
> 高血圧患者では autoregulationの範囲が 右にシフトしている



Crit Care. 2015;19:101.

術前血圧に応じた血圧管理をすることで, 臓器虚血が減少し, 術後合併症が減らせるのではないか?

MAP CVP



venous pressure, and perfusion pressure.

臓器灌流圧を規定する因子 →上流と下流の圧較差

適切なMAPはCVPによって変化 しかし、CVPが下流の圧を 正確に反映しているわけではない

Crit Care. 2015;19:101.

EGDTプロトコールではMAP 65, CVP 12が推奨 最も適切な圧較差は調べられていない

Clinical Question

腹部手術を受ける高リスク患者において, 個別の血圧管理を行うことは, 術後合併症を減少させるのか?

本日の論文

Research

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure
Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction
Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery
A Randomized Clinical Trial

Emmanuel Futier, MD, PhD; Jean-Yves Lefrant, MD, PhD; Pierre-Gregoire Guinot, MD, PhD; Thomas Godet, MD, PhD; Emmanuel Lorne, MD; Philippe Cuvillon, MD, PhD; Sebastien Bertran, MD; Marc Leone, MD, PhD; Bruno Pastene, MD; Vincent Piriou, MD, PhD; Serge Molliex, MD, PhD; Jacques Albanese, MD, PhD; Jean-Michel Julia, MD; Benoit Tavernier, MD, PhD; Etienne Imhoff, MD; Jean-Etienne Bazin, MD, PhD; Jean-Michel Constantin, MD, PhD; Bruno Pereira, PhD; Samir Jaber, MD, PhD; for the INPRESS Study Group

JAMA. 2017;318:1346. PMID: 28973220

INPRESS study

PICO

Р	全身麻酔下手術を受ける
	急性腎障害のリスクのある患者
Ι	術前血圧をもとに個別に血圧管理する群
С	通常の血圧管理をする群
0	SIRSかつ臓器障害の発生

Methods

Study Design

- 多施設ランダム化比較試験
- 並行群間比較
- ・ フランスの9つの病院
- 2012年12月4日~2016年8月28日
- 事前に書面によるICを得た

Patient

- 50歳以上
- 2時間以上の全身麻酔下手術を受ける患者
- ASA-PS Class II以上
- Acute Kidney Injury (AKI) risk index Ⅲ以上

ASA-PS Class	定義
I	手術の対象以外の疾患がない
I	軽度の全身疾患
Ш	日常生活に支障をきたすほどの全身疾患
IV	常に生命を脅かすほどの全身疾患
V	手術なしでは生存の可能性が低い

Patient

Acute Kidney Injury (AKI) risk index

- 56歳以上
- 男性
- うっ血性心不全
- ・ 慢性の高血圧
- 緊急手術
- 腹部手術
- 腹水
- 腎機能障害 (Cr>1.2mg/dL)
- 糖尿病で内服加療もしくはインスリン使用

Class I	0-2項目
I	3項目
Ш	4項目
IV	5項目
V	6項目以上

Patient

除外基準

- ・ コントロール不良な高血圧 (SBP≥180mmHg または DBP≥110mmHg)
- CKD (GFR < 30mL/min/1.73m², 腎代替療法が必要)
- 急性心不全, 非代償性心不全, 急性冠症候群
- 術前に敗血症である
- 術前にノルアドレナリンを投与されている
- 腎血管手術が必要
- すでに他のStudyに組み込まれている

Study Interventions

割付 1:1

基準となる術前血圧 麻酔科の術前診察の際に測定した血圧 or 手術前日に病棟で測定した血圧

麻酔導入から術後4時間まで治療介入

Study Interventions

個別治療群



術前収縮期血圧の±10%となるように ノルアドレナリン (NAD)の持続投与 HR>40の徐脈となった場合, NAD減量

標準治療群



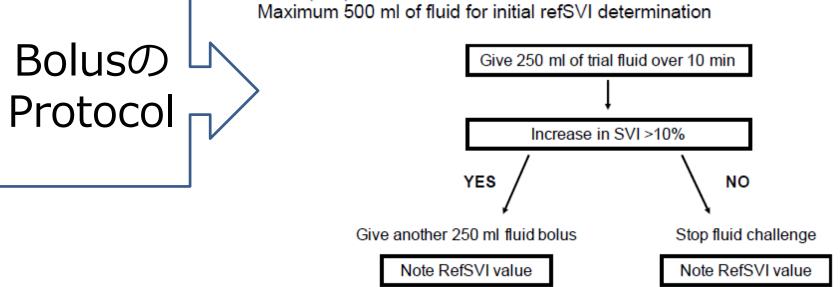
収縮期血圧80mmHg以下となった場合 術前血圧より40%の低下があった場合

エフェドリン (6mg)のボーラス投与 エフェドリン60mg投与しても目標血圧を下回る場合NAD

術中輸液:乳酸リンゲル液 4ml/kg/hr

• Step 1. After induction of anesthesia: Assessment of reference stroke volume index (SVI) = RefSVI Maximum 500 ml of fluid for initial refSVI determination Give 250 ml of trial fluid over 10 min

麻酔導入後



 Step 2. During surgery: If SVI decreases >10% from its reference value Repeat 250 ml fluid boluses until an increase of SVI of less than 10% Persistent stroke volume responsiveness suggests continued fluid loss Fluid responsiveness is defined as a stroke volume increase ≥10%

輸液反応性あり:stroke volume index (SVI)の増加≥10%

Study Interventions

導入: プロポフォール 2-3 mg/kg sufentanil 0.2 µg/kg cis-atracurium 0.15 mg/kg 維持: 吸入麻酔でBIS 40-60 sufentanil 0.1-0.2 µg/kgを1時間ごと 人工呼吸器: TV=8-10 ml/kg PBW, PEEP 5-10 cmH₂0 SpO₂>95%になるようFiO₂を調整 EtCO₂ 30-35 mmHgになるよう呼吸数

輸血: Hb>10 g/dLを維持する

深部体温: 37℃を維持する

硬膜外麻酔: 術中は使用せず術後から使用

使用禁止薬: ケタミン, NSAIDs, ベンゾジアゼピン

Primary Outcome

術後7日以内の SIRS かつ 1つ以上の臓器障害

●臓器障害

腎臓: RIFLE stage "risk" 以上

呼吸器:侵襲的,非侵襲的なventilationが必要

心血管:急性心不全,心筋虚血,心筋梗塞

神経:脳卒中,意識障害(GCS<14)

凝固:SOFAの凝固のsubscore≥2

RIFLE classification⁴

THE EL GIGGOTTOGRICTI			
RIFLE criteria (by 7 days after surgery)			
Class	Glomerular Filtration Rate criteria	Urine output criteria	
Risk	Serum creatinine increase × 1.5	$< 0.5 \text{ ml/kg/h} \times 6 \text{h}$	
Injury	Serum creatinine increase × 2	<0.5 ml/kg/h × 12h	
Failure	Serum creatinine increase x 3, or	<0.3 ml/kg/h × 24h, or anuria	
	serum creatinine ≥4 mg/dl	× 12h	
	(with an acute rise >0.5 mg/dl)		
Loss	Persistent acute renal failure = complete loss of kidney function		
End-stage kidney	End-stage kidney disease >3 months		
disease			

SIRS criteria⁶

Two or more of the following:

- 1. Core temperature >38°C or <36°C. (Core temperature was rectal or tympanic). If oral, inguinal or axillary temperatures were used, 0.5°C were added to the measured value
- 2. Heart rate >90/min. If patient had an atrial arrhythmia, record the ventricular rate. If patients have a known medical condition or are receiving treatment that would prevent tachycardia (for example, heart block or beta blockers), they must meet two of the remaining three SIRS criteria.
- 3. Respiratory rate > 20/min or a PaCO₂ <32 mmHg (4.3 kPa) or mechanical ventilation for an acute process.
- 4. White Blood Cell (WBC) count of >12 x 10^9 /l or <4 x 10^9 /l.

SIRS score⁷

The magnitude of the inflammatory response attributable of surgery or surgical stress was evaluated using the SIRS score, ranging from 0 to 4 (1 point for each parameter) with the highest score indicating more severe inflammatory response.

Sepsis, severe sepsis and septic shock criteria⁸

Sepsis was defined as:

- 1. Defined focus of infection and
- 2. At least two systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria.

Defined focus of infection was indicated by either an organism grown in blood or sterile site, or an abscess or infected tissue (e.g. pneumonia, peritonitis, urinary tract, vascular line infection, soft tissue, etc.).

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score⁵

	Score				
Organ system	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	<400	<300	<200	<100 with
mmHg					respiratory support
Coagulation					
Platelets,	≥150	<150	<100	<50	<20
$\times 10^3 / \text{mm}^3$					
Liver					
Bilirubin	<20	20–32	33–101	102–204	>204
µmol/l					
Cardiovascular					
Hypotension	MAP	MAP	dopamine	dopamine >5.0	dopamine >15.0
	≥70mmHg	<70mmHg	≤5.0	(µg/kg/min)	(µg/kg/min)
			(µg/kg/min)		
			or any dose dobutamine	or noradrenaline ≤0.1	or adrenaline >0.1 or noradrenaline
			dobutarrine	or adrenaline	>0.1
				or adrenanne ≤0.1	>0.1
Central nervous s	vstem			=0.1	
Glasgow Coma	15	13–14	10–12	6–9	<6
Scale score					
Renal	1	1	1	1	1
Creatinine, µmol/l	<110	110–170	171–299	300–440	>440
Urine output				<500 ml/day	<200 ml/day

Severe sepsis was defined by sepsis plus at least one organ failure, hypotension or hypoperfusion. Septic shock was sepsis-induced hypotension despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities

Secondary Outcome

- ・7日以内のSIRS, 臓器障害の各項目
- · SOFA score (1, 2, 7日目)
- ・30日以内の術後合併症 感染 (敗血症, 重症敗血症, 敗血症性ショック) 呼吸器 (低酸素, 肺炎, ventilationが必要, ARDS) 神経 (脳卒中, 意識障害) 循環器 (不整脈, 急性心不全, 心筋梗塞)
- · 手術合併症 (吻合不全, SSI, 再手術)
- ·ICU滞在日数,入院日数,30日死亡率
- ・有害事象 (徐脈: HR < 40, 大出血: 輸血が4単位以上)

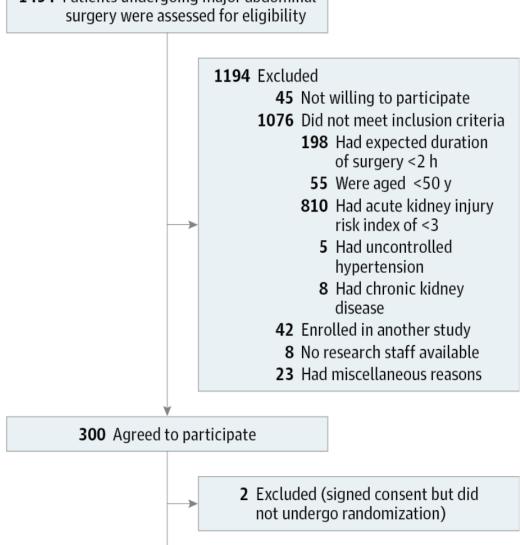
Statistical Analysis

- a level:0.05, Power: 95%, 発生予想率: 40%→20%
 → sample size: 268人
- 50%の患者が登録された時点で,中間解析を行い, 有害事象を評価
- modified intention-to-treat 解析
- Primary outcomeはχ2検定を用い解析
- 多重ロジスティック回帰分析
- Follow up time: 術後30日
- 研究場所、緊急手術、手術部位、AKI risk indexにより調整
- 解析はStata software version 13.0
- ・ 術中の治療を行う医療者は盲検化されていない

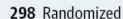
Results

Participant Flow

1494 Patients undergoing major abdominal



Participant Flow



- **149** Randomized to receive individualized treatment strategy
 - **148** Received individualized treatment as randomized
 - 1 Did not receive treatment as randomized (had care that was nonadherent to the vasopressor)^a

- 149 Completed the trial
- 147 Included in primary outcome analysis2 Excluded (withdrew consent for

use of data)

- **149** Randomized to receive standard treatment strategy
 - **145** Received standard treatment as randomized
 - **4** Did not receive treatment as randomized
 - 1 Had care that was nonadherent to the vasopressor^a
 - 2 Did not undergo surgery^b
 - 1 Randomization in error (violation of exclusion criteria)
 - 146 Completed the trial
- **145** Included in primary outcome analysis
 - 4 Excluded
 - 1 Withdrew consent for use of data
 - 2 Did not undergo surgery^b
 - **1** Randomization in error (violation of exclusion criteria)

最終解析は

- ・個別治療群:147人
- · 通常治療群: 145人
 - 合計292人で施行

Baseline Characteristics

Characteristic	Individualized Treatment (n = 147)	Standard Treatment (n = 145)	
Age			
Overall, mean (SD), y	69.7 (7.1)	70.0 (7.5)	
Among those aged ≥70 y, mean (SD), y	75.6 (4.3)	76.1 (4.8)	
≥70 y, No. (%)	71 (48.3)	73 (50.3)	
Male, No. (%)	125 (85.0)	123 (84.8)	
Height, mean (SD), cm	170.7 (7.4)	171.3 (7.6)	
Predicted body weight, mean (SD), kg ^a	65.9 (7.8)	66.4 (8.1)	
ASA physical status class, No. (%) ^b			
II	62 (42.2)	54 (37.2)	
III	84 (57.1)	89 (61.4)	
≥IV	1 (0.7)	2 (1.4)	
Acute kidney injury risk index class, No. (%) ^c			
III	76 (51.7)	71 (49.0)	
IV	51 (34.7)	52 (35.9)	
V	20 (13.6)	22 (15.1)	
Reference blood pressure, mean (SD), mm Hg ^d			
Systolic	135.4 (20.2)	135.3 (17.1)	
Diastolic	75.1 (11.6)	77.4 (12.1)	
Preexisting conditions, No. (%)			
Chronic arterial hypertension	120 (81.6)	120 (82.8)	
Chronic heart failure	26 (17.7)	38 (26.2)	
Ischemic heart disease	20 (13.6)	32 (22.1)	
Renal impairment	28 (19.1)	17 (11.7)	
Diabetes mellitus	77 (52.4)	73 (50.3)	

- 平均年齢は70歳
- 安静時の血圧135/75mmHg
- 高血圧の患者が82%
- 個別治療群のほうが ASA-PS II の人が多め

Baseline Characteristics

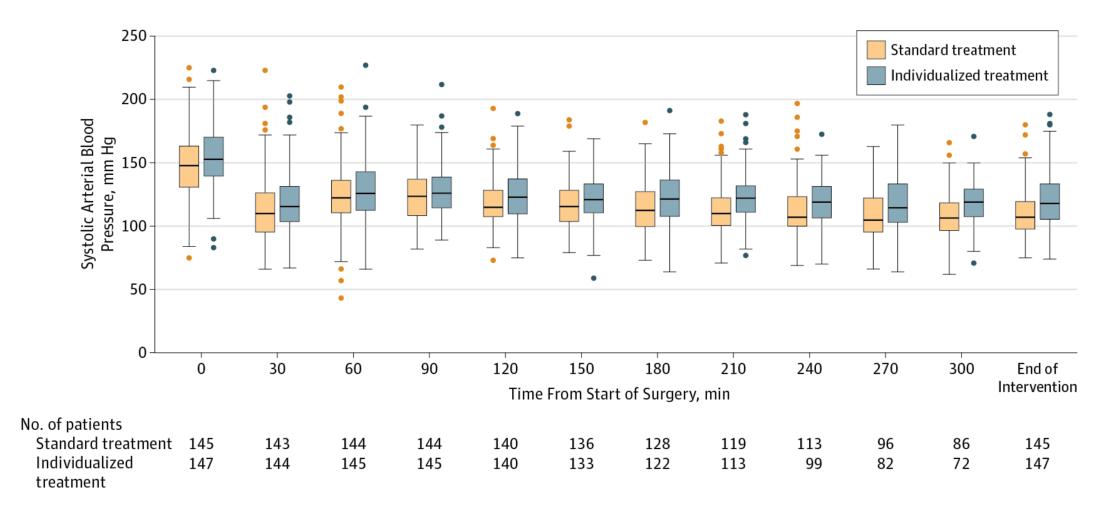
	個別治療群	標準治療郡
Type of surgery, No. (%)	四刀"门水竹十	你干/口/尔伯
Abdominal	138 (93.9)	140 (96.6)
Nonabdominal	9 (6.1)	5 (3.4)
Urgency of surgical procedure, No. (%)		
Elective	124 (84.4)	123 (84.8)
Emergency	23 (15.6)	22 (15.2)
Medication use, No. (%)		
Antihypertensive		
Overall	100 (68.0)	97 (66.9)
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker	71 (48.2)	72 (49.6)
Medications not taken within 24 h prior to surgery	61 (61.0)	58 (59.8)
Diuretic	24 (16.3)	20 (13.8)
Antidiabetic	72 (49.0)	68 (46.9)
Serum creatinine at inclusion, mean (SD), mg/dL	0.93 (0.30)	0.93 (0.34)
Estimated GFR ^e		
Overall, median (IQR), mL/min/1.73 m ²	88.0 (71.6-105.1)	87.8 (71.0-103.3)
Among those with estimated GFR <60 mL/min/1.73 m 2 , median (IQR), mL/min/1.73 m 2	46.1 (43.6-54.6)	50.8 (43.8-55.6)
Estimated GFR <60 mL/min/1.73 m ² , No. (%)	20 (13.7)	17 (11.9)
Digit Symbol Substitution Test score at inclusion, mean (SD)	f 30.4 (13.1)	29.3 (12.4)

90%以上が 腹部手術

70%弱が 術前に降圧薬内服

• eGFR 60未満は 10%強のみ

手術中の収縮期血圧



両群間の違いは 6.5mmHg

手術中の平均血圧・拡張期血圧

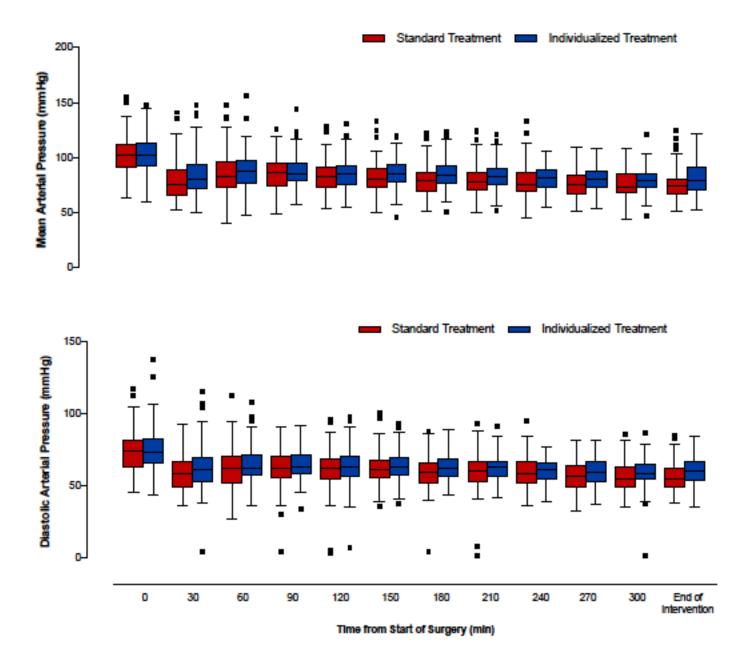


Table 2. Clinical Management of Patients During the Intervention Period, Including During Surgery and for 4 Hours Following Surgery^a

Variable	Individualized Treatment (n = 147)	Standard Treatment (n = 145)	P Value
Cumulative volume of crystalloid, median (IQR), mL	2275 (1600-3000)	2500 (1825-3225)	.09
During surgery	1500 (1000-2000)	2000 (1500-2500)	<.001
During 4 h following surgery	750 (500-1000)	600 (500-1000)	.54
Cumulative volume of colloid, median (IQR), mL	1000 (500-1500)	1000 (500-1750)	.25
During surgery	875 (500-1500)	1000 (500-1500)	.12
During 4 h following surgery	500 (300-500)	500 (400-1500)	.43
Use of blood products			
Patients, No. (%)	39 (26.5)	34 (23.4)	.54
No. of units/patient, mean (SD)	2.5 (1.4)	2.8 (1.7)	.28
Blood loss, median (IQR), mL	500 (200-925)	500 (200-837)	.63
Blood pressure, mean (SD), mm Hg			
Systolic			
Preinduction	153 (25)	148 (27)	.09
End of intervention period	120 (22)	110 (19)	<.001
Diastolic			
Preinduction	75 (14)	74 (13)	.61
End of intervention period	60 (10)	56 (9)	<.001
Mean arterial pressure			
Preinduction	103 (17)	101 (17)	.28
End of intervention period	81 (14)	75 (13)	<.001

- ・ 術中輸液量は 標準治療群で多い
- 総輸液量は 有意差なし
- 介入終了時の SBP/MAP/DBP 全て標準治療群で 低い

個別治療群 標準治療群

Cardiac index, mean (SD), mL/min/m ²			
Baseline	2.5 (0.6)	2.5 (0.7)	.48
End of intervention period	3.0 (0.8)	3.1 (0.8)	.39
Vasoactive drug not needed, No. (%)	6 (4.1)	22 (15.2)	.001
Vasoactive drug dose during surgery ^b			
Norepinephrine			
Patients, No. (%)	140 (95.2)	38 (26.2)	
Dose, mean (SD), μg/kg/min	0.06 (0.14)	0.03 (0.03)	.03
Ephedrine			
Patients, No. (%)	1 (0.7)	122 (84.1)	
Dose, median (IQR), mg	NA	30 (15-48)	
Epidural analgesia, No. (%) ^c	64 (44.8)	63 (45.0)	.97
Duration of surgery, median (IQR), min ^d	260 (170-365)	280 (200-375)	.08
Planned location following surgery, No. (%)			
Surgical ward	48 (32.7)	41 (28.3)	
High-dependency care unit ^e	81 (55.1)	84 (57.9)	.71
Intensive care unit	18 (12.2)	20 (13.8)	

個別治療群の 90%でNAD使用 標準治療群の 26%でNAD使用

個別治療群が手術時間が長め

Primary Outcome

Table 3. Primary and Secondary Outcomes and Adverse Events							
Variable	Individualized Treatment (n = 147)	Standard Treatment (n = 145)	Between-Group Absolute Difference, % (95% CI)	Unadjusted Relative Risk (95% CI)	P Value	Adjusted Relative Risk (95% CI) ^a	P Valu
Primary Outcome							
Primary composite outcome, No. (%) ^b	56 (38.1)	75 (51.7)	-14 (-25 to -2)	0.74 (0.57 to 0.95)	.02	0.73 (0.56 to 0.94)	.02

Secondary • Outcome

7日以内の各項目 合併症

有意差あり

・意識障害

対照群で多め

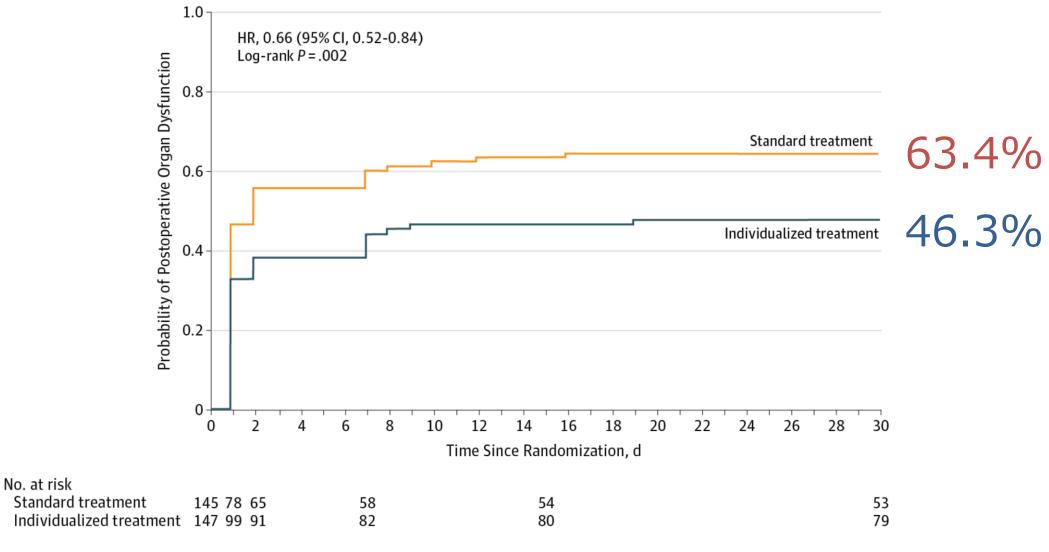
- AKI
- 低酸素血症
- ・肺炎・敗血症

Secondary Outcomes							
Complications within 7 d							
SIRS							
No. (%)	108 (73.5)	105 (72.4)	1 (-9 to 11)	0.84 (0.65 to 1.10)	.20	1.01 (0.92 to 1.12)	.78
SIRS score, No. (%) ^c							
2	49 (33.3)	36 (24.8)	9 (-2 to 19)	1.18 (0.90 to 1.59)	.29	1.19 (0.89 to 1.59)	.25
≥3	59 (40.1)	69 (47.6)	-8 (-19 to 4)	0.84 (0.65 to 1.10)	.20	0.81 (0.64 to 1.02)	.07
Daily SIRS score, mean (95% CI) ^c	1.5 (1.3 to 1.7)	1.6 (1.4 to 1.7)			.62		.61
Acute kidney injury according to RIFLE criteria, No. (%) ^d							
Risk	23 (15.7)	36 (24.8)	-9 (-18 to 0)	0.63 (0.39 to 1.00)	.05	0.73 (0.47 to 1.14)	.17
Injury	16 (10.9)	26 (17.9)	-7 (-15 to 1)	0.61 (0.34 to 1.08)	.09	0.61 (0.34 to 1.08)	.09
Failure	9 (6.1)	9 (6.2)	0 (-6 to 5)	0.99 (0.40 to 2.41)	.98	0.97 (0.40 to 2.34)	.95
Use of renal replacement therapy, No. (%)	4 (2.7)	5 (3.5)	0 (-5 to 3)	0.79 (0.22 to 2.88)	.72	0.81 (0.22 to 2.97)	.76
Acute heart failure, No. (%)	1 (0.7)	0	1 (-1 to 2)				
Myocardial ischemia or infarction, No. (%)	0	1 (0.7)	-1 (-2 to 1)				
Altered consciousness, No. (%)e	8 (5.4)	23 (15.9)	-10 (-17 to -3)	0.34 (0.16 to 0.74)	.007	0.34 (0.16 to 0.75)	.007
Stroke, No. (%)	0	0					
Coagulation SOFA score ≥2, No. (%)	16 (11.0)	11 (7.6)	3 (-3 to 10)	1.44 (0.69 to 3.01)	.33	1.47 (0.07 to 2.23)	.07
Hypoxemia, No. (%)	21 (14.3)	33 (22.8)	-8 (-17 to 0)	0.63 (0.38 to 1.03)	.07	0.64 (0.40 to 1.03)	.07
Pneumonia, No. (%)	4 (2.7)	11 (7.6)	-5 (-10 to 0)	0.36 (0.12 to 1.10)	.07	0.36 (0.12 to 1.10)	.07
ARDS, No. (%)	7 (4.8)	7 (4.8)	0 (-5 to 5)	0.99 (0.35 to 2.74)	.98	0.98 (0.35 to 2.67)	.95
Reintubation, No. (%)	10 (6.8)	15 (10.3)	-4 (-10 to 3)	0.66 (0.31 to 1.42)	.28	0.66 (0.31 to 1.42)	.28
Need for noninvasive or invasive ventilation, No. (%)	25 (17.0)	36 (24.8)	-8 (-17 to 1)	0.68 (0.43 to 1.08)	.10	0.71 (0.45 to 1.11)	.13
SOFA score, median (IQR) ^f							
Day 1	1 (0-3)	1 (0-3)			.31		.36
Day 2	1 (0-2)	2 (0-3)			.19		.21
Day 7	0 (0-1)	0 (0-1)			.66		.68
Sepsis, No. (%)	13 (8.8)	23 (15.9)	-7 (-15 to 0)	0.56 (0.29 to 1.06)	.07	0.55 (0.29 to 1.04)	.07
Severe sepsis or septic shock, No. (%)	13 (8.8)	13 (9.0)	0 (-6 to 7)	0.99 (0.47 to 2.05)	.97	1.01 (0.49 to 2.11)	.97

mplications within 30 d							
Use of renal replacement therapy, No. (%)	6 (4.1)	7 (4.8)	0 (-5 to 4)	0.85 (0.29 to 2.46)	.76	0.85 (0.29 to 2.48)	.77
Pneumonia, No. (%)	6 (4.1)	16 (11.0)	-7 (-13 to -1)	0.37 (0.15 to 0.92)	.03	0.38 (0.15 to 0.93)	.03
ARDS, No. (%)	9 (6.1)	8 (5.5)	1 (-5 to 6)	1.11 (0.44 to 2.80)	.83	1.10 (0.44 to 2.75)	.84
Reintubation, No. (%) ⁹	16 (10.9)	20 (13.8)	-3 (-10 to 5)	0.79 (0.43 to 1.46)	.45	0.79 (0.43 to 1.46)	.46
Need for noninvasive or invasive ventilation, No. (%)	28 (19.1)	40 (27.6)	-9 (-18 to 1)	0.69 (0.45 to 1.06)	.09	0.73 (0.48 to 1.11)	.14
Sepsis, No. (%)	22 (15.0)	38 (26.2)	-11 (-20 to -2)	0.57 (0.36 to 0.92)	.02	0.54 (0.34 to 0.86)	.009
Severe sepsis or septic shock, No. (%)	18 (12.2)	22 (15.2)	-3 (-11 to 5)	0.81 (0.45 to 1.44)	.47	0.81 (0.46 to 1.43)	.47
Acute heart failure, No. (%)	3 (2.0)	1 (0.7)	1 (-1 to 4)	2.96 (0.31 to 28.12)	.35	2.53 (0.25 to 25.08)	.43
Myocardial ischemia or infarction, No. (%)	0	1 (0.7)					
Stroke, No. (%)	0	0					
Surgical complications, No. (%)							
Surgical site infection	23 (15.7)	36 (24.8)	-9 (-18 to 0)	0.63 (0.39 to 1.00)	.05	0.63 (0.40 to 0.98)	.04
Surgical reoperation	23 (15.7)	29 (20.0)	-4 (-13 to 4)	0.78 (0.48 to 1.29)	.33	0.77 (0.47 to 1.26)	.30
Anastomotic leakage ^h	24 (16.3)	25 (17.2)	-1 (-9 to 8)	0.95 (0.57 to 1.58)	.83	0.92 (0.57 to 1.50)	.74
Death at day 30, No. (%)	9 (6.1)	8 (5.5)	1 (-4 to 6)	1.11 (0.44 to 2.80)	.83	1.11 (0.44 to 2.81)	.82

30日以内合併症 有意差あり:肺炎,敗血症,SSI

術後30日以内の臓器障害



術後2日目までにほとんどの臓器障害が出現

有害事象

Adverse Events						
No. (%)						
Severe bradycardia	16 (10.9)	16 (11.0)	0 (-7 to 7)	0.99 (0.51 to 1.90) .97	7 0.97 (0.51 to 1.88)	.94
Major bleeding ⁱ	6 (15.4)	8 (23.5)	-8 (-17 to 1)	0.65 (0.25 to 1.70) .38	0.68 (0.26 to 1.77)	.43

徐脈, 出血ともに有意差なし

結果のまとめ

		有意差あり	有意差なし
	Primary Outcome	術後7日以内のSIRS かつ 1つ以上の臓器障害	
	Primary Outcomeの 各項目	意識障害	SIRS score 意識障害以外の臓器障害
Secondary Outcome	術後7日以内の合併症		AKI, 低酸素血症, 肺炎, 敗血症で多め
	術後30日以内の合併症	肺炎,敗血症,SSI	ICU滞在日数, 入院日数 術後30日以内の死亡率

いずれの項目においても, 個別治療群において 有意に割合が低い

Primary outcomeが, SIRSと臓器障害の複合エンドポイント→SIRSと臓器障害は相互作用をもたらす可能性がある

組織低還流や,炎症により起こりうる可能性がある術後AKIは 敗血症,凝固異常,人工呼吸管理と関係

Ann Surg.2009;249:851.

術後認知機能低下や錯乱は, 術後の回復の遅れや死亡率に関係

Lancet. 1998;351:857. Anesthesiology. 2008;108:18.

試験前の予想よりもPrimary outcomeの差が少なかった (試験前: 20%→実際: 14%) 両群ともに合併症が起こることが予想よりも多かった (個別治療群: 20%→38%, 標準治療群: 40%→52%)

<原因>

- ハイリスク患者 (高齢者, 高血圧患者)が多い
- ほとんどの患者が,
 AKI, 呼吸不全, 敗血症, 死亡のリスクの高い 腹部手術を受けた

- これまでは術中最低血圧については議論されてきたが, 特にハイリスク患者において, 個別に術中血圧を管理することの有用性を示す
- 敗血症におけるMAPと死亡率について検討した前述の SEPSISPAM trialでは,高MAP群と低MAP群で死亡率に違い は出なかったが,高血圧患者での腎障害は高MAP群で減少
- →高血圧患者において,個別に術中血圧を管理することは有用
- 高血圧患者ではautoregulationの範囲がシフトしているため?

両群間の血圧の違いは 6.5 mmHgであった

SBP 80 mmHg以下での 10 mmHgの血圧低下 SBP 70 mmHg以下での 5 mmHgの血圧低下 は短期間でも有害事象と関係する

Anesthesiology. 2013;119:507 Anesthesiology. 2015;123:515

- 10分のインターバルでの血圧の記録しかなく 低血圧となっていた時間は解析されていない
- 標準治療群の1/4でノルアドレナリン投与が必要であった →標準治療群では低血圧のために合併症が増えた?

Major surgeryは敗血症のリスクとなる

個別治療群で敗血症が少なかった

→血圧を保つことで, 組織の酸素化や組織還流量を改善したためではないか

血圧と敗血症の関係については今後検討が必要

組織還流は, volumeと組織灌流圧の影響を受ける

- ・volumeに関してはプロトコールに従い, 両群ともstroke volumeが最大となるようにした
- ・組織灌流を保つためには, 還流圧だけでなく, 適切なvolume管理をすることも重要

Limitation

- ・一般的に, 初めの昇圧薬としてエフェドリンが用いられる
- ・オペ室において血圧維持にNADを用いることはあまりない
- ・血圧低下時にNADのbolus投与することの効果や安全性は不明
- ・低血圧となっていた時間は記録されていない
- ・臨床現場では麻酔導入前の血圧を術前血圧と用いることが多い
- ・盲検化できていない

Conclusion

術前リスクのある主に腹部手術を受ける患者において, 個別の血圧コントロールを行うことは 術後の臓器障害の発生を減少させる.

この結果を受けて

今回の患者群はハイリスクとはいえ 比較的手術を受ける可能性が多い集団

→AKIの予防に血圧を個別化して管理することは主流となりそう AKIのほとんどはRisk, Injuryで臨床上問題となるかは不明

意識障害や敗血症については因果関係が不明で他の研究結果でも同様になるか, 結果が待たれる

ただし昇圧薬として、実際にNAD使用するかと言われると、 outcomeのインパクトを考えると今のところしないだろう