

# JSEPTIC 多施設 Journal Club

## 脳波ガイド下全身麻酔は高齢患者の 術後せん妄を抑制するか

2024/12/03

聖マリアンナ医科大学病院 救急医学 Neuro ICU Team

佐久間 絢



# 目次

01

**Introduction**

02

Methods

03

Results

04

Discussion

# 術後せん妄 (POD : postoperative delirium)

術後、急性に発症する認知機能低下・精神症状を伴った意識障害

認知機能障害, ICUへの入室、入院期間延長, 非自宅退院, 死亡率上昇などの有害事象と関連.

N Engl J Med. 2012 Jul 5;367(1):30-9. PMID: 22762316  
J Clin Anesth. 2023 Nov;90:111221. PMID: 37515876

特に高齢患者の心臓外科手術では11-46%と比較的多く,  
確立された予防法はない.

Lancet. 2014 Mar 8;383(9920):911-22. PMID: 23992774  
Anesthesiology. 2009 Jan;110(1):67-73. PMID: 19104172

# せん妄発症のリスク因子

## 素因（準備因子）

- ・ 高齢
- ・ 脳血管疾患
- ・ 心血管疾患
- ・ 糖尿病
- ・ 貧血
- ・ パーキンソン病
- ・ うつ病
- ・ 認知症
- ・ 慢性疼痛
- ・ 電解質異常
- ・ 抗コリン薬内服



術後せん妄

## 直接因子（手術/麻酔）

- ・ 低体温
- ・ 低血圧
- ・ 疼痛
- ・ 大量出血
- ・ 高侵襲手術
- ・ 麻酔薬による脳波のsuppression波形
- ・ 高濃度麻酔薬

Eur J Anaesthesiol. 2024 Feb 1;41(2):81-108. PMID: 37599617

CNS Neurosci Ther. 2022 Aug;28(8):1147-1167. PMID: 35652170

Anesth Analg. 2020 Jun;130(6):1572-1590. PMID: 32022748

# せん妄発症のリスク因子

素因（準備因子）



リスク層別化

直接因子（手術/麻酔）



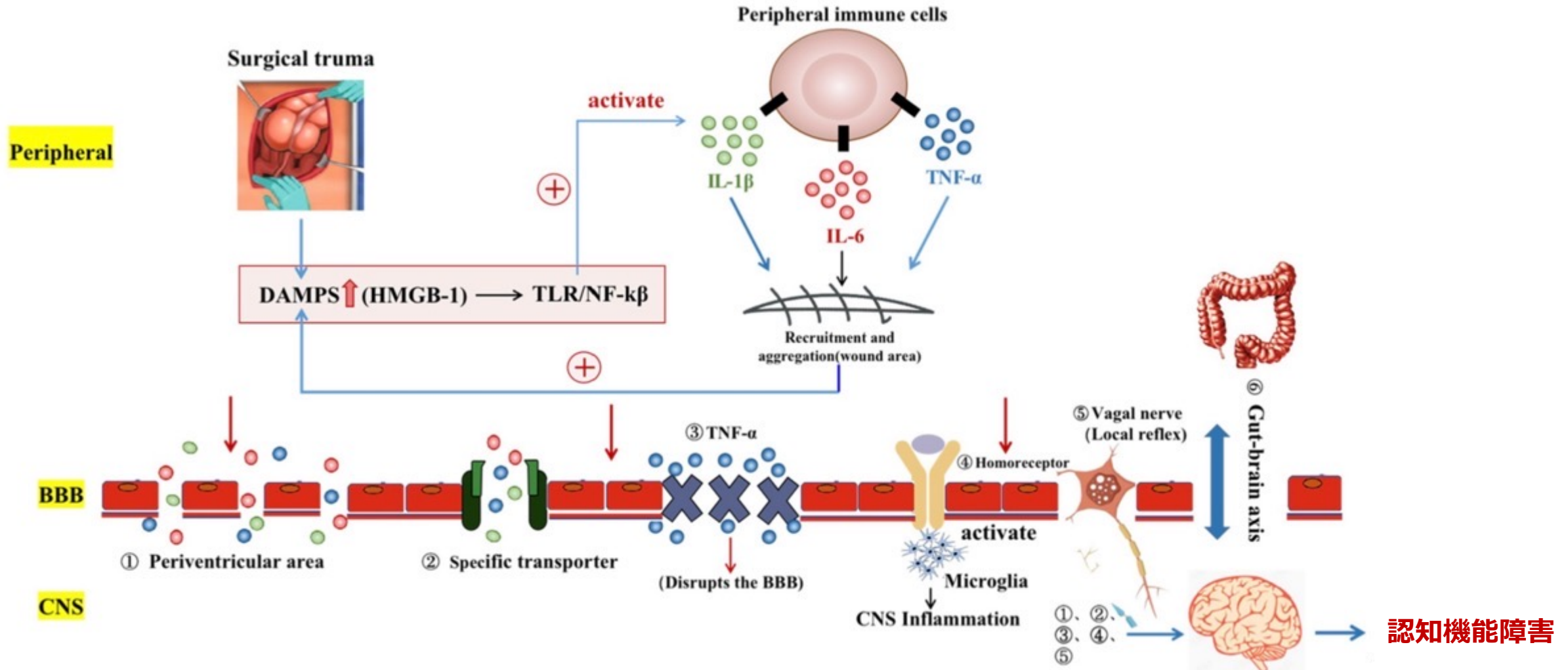
リスク低減

術後せん妄

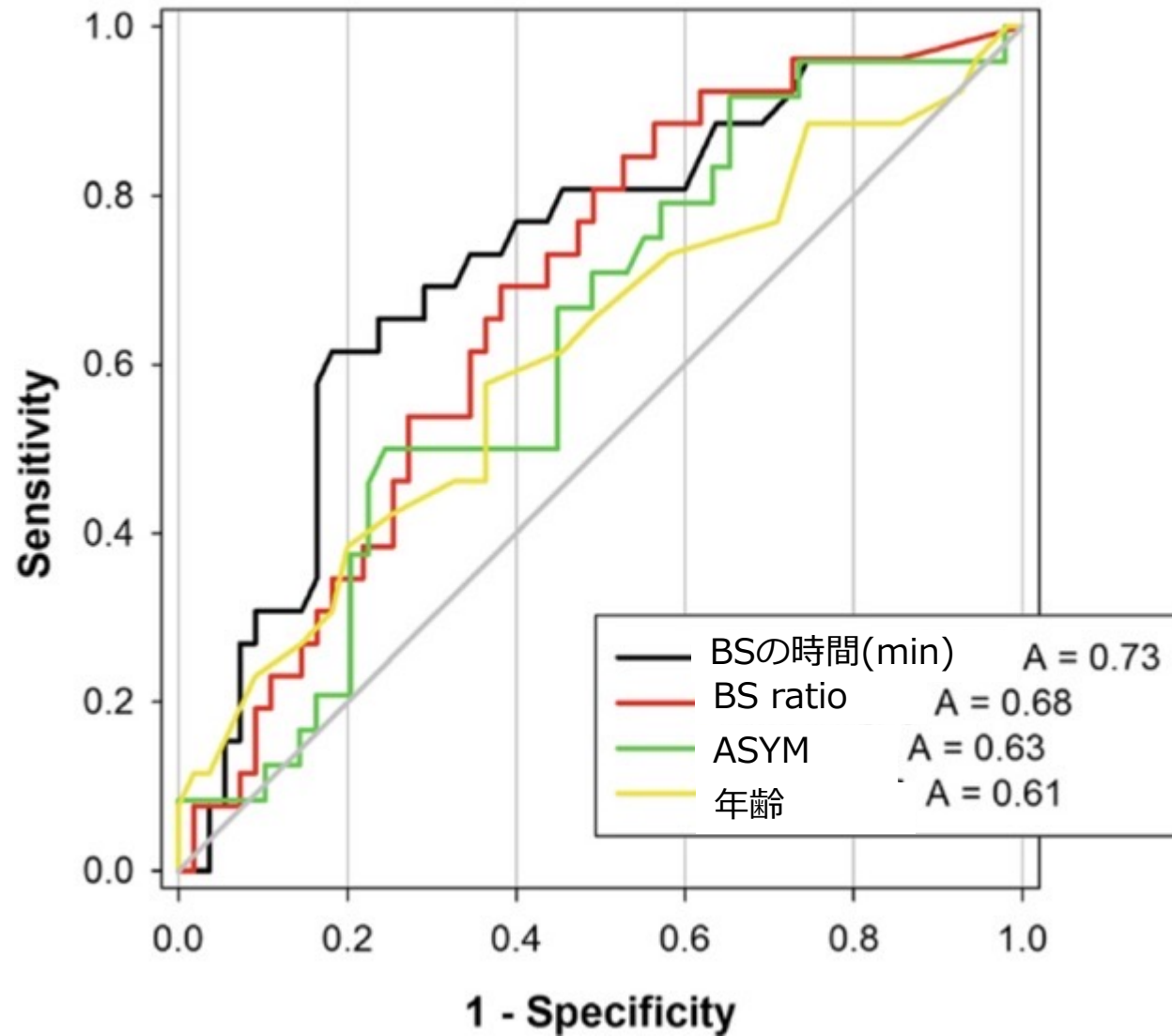


早期診断/治療

# 手術による末梢組織損傷が脳内神経炎症を引き起こす



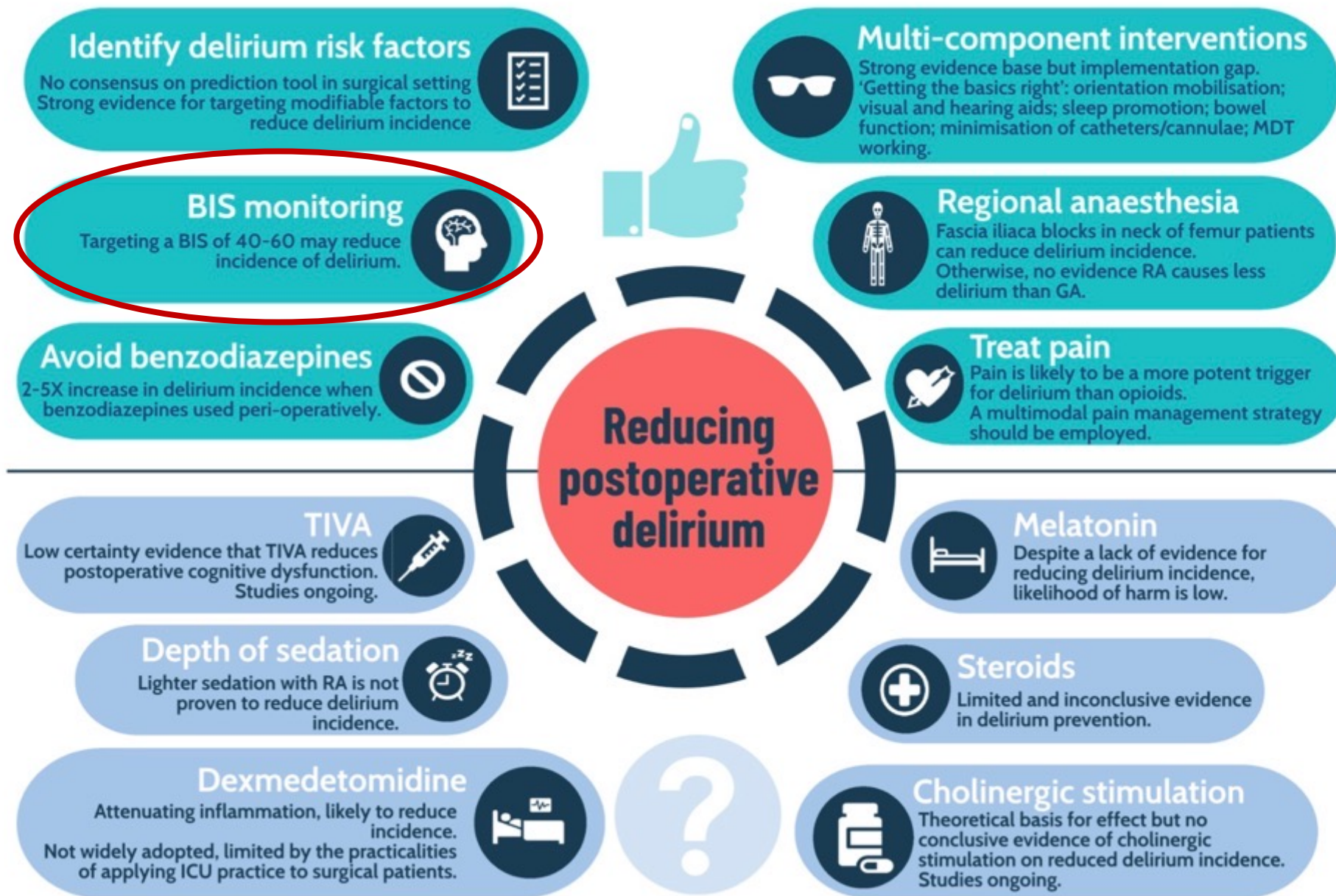
# せん妄と麻酔深度



POD 発症のリスク要因を調べた  
前向き観察研究  
(単施設, 心臓外科患者, n=81)

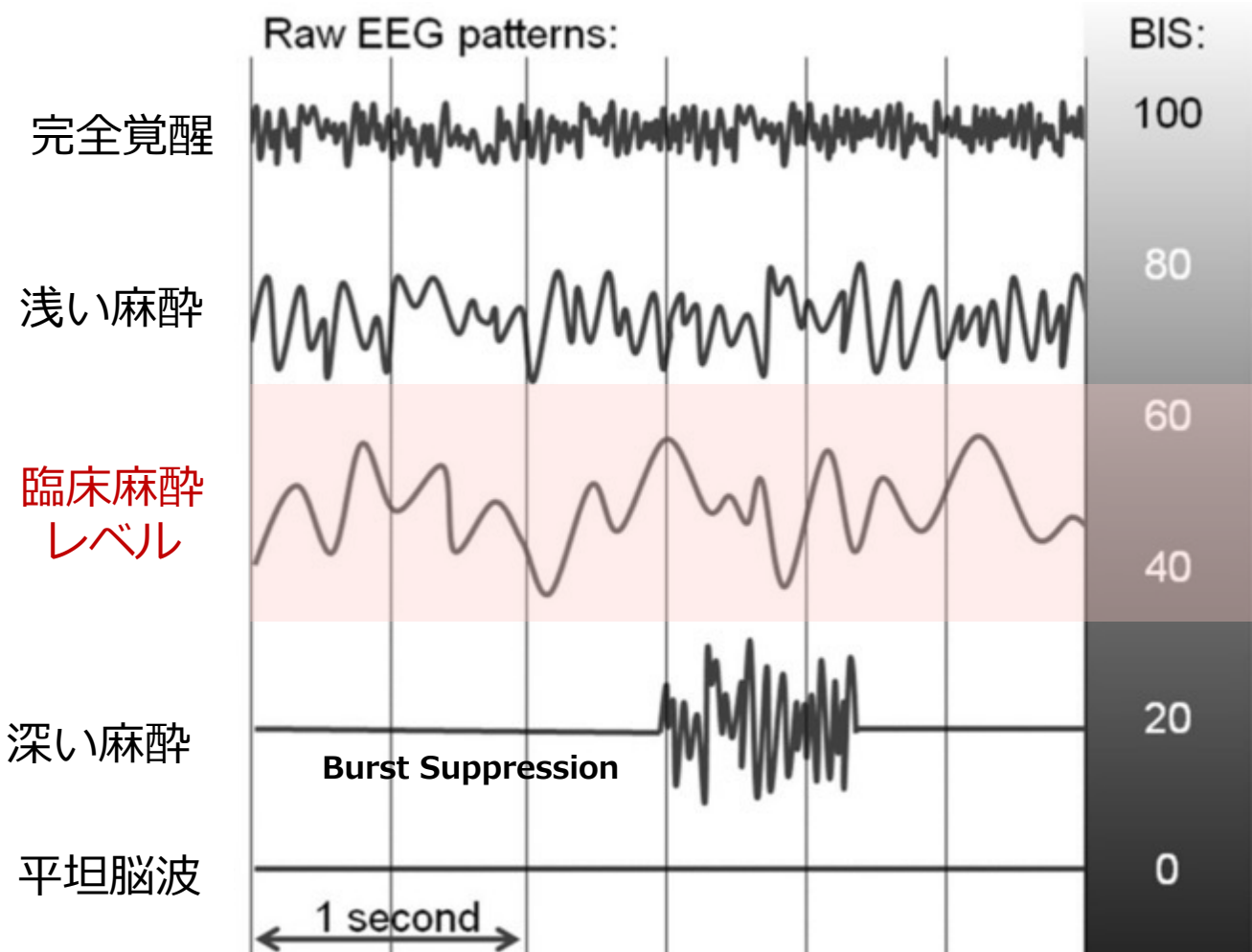


**深麻酔** がせん妄の発症に  
関連している可能性

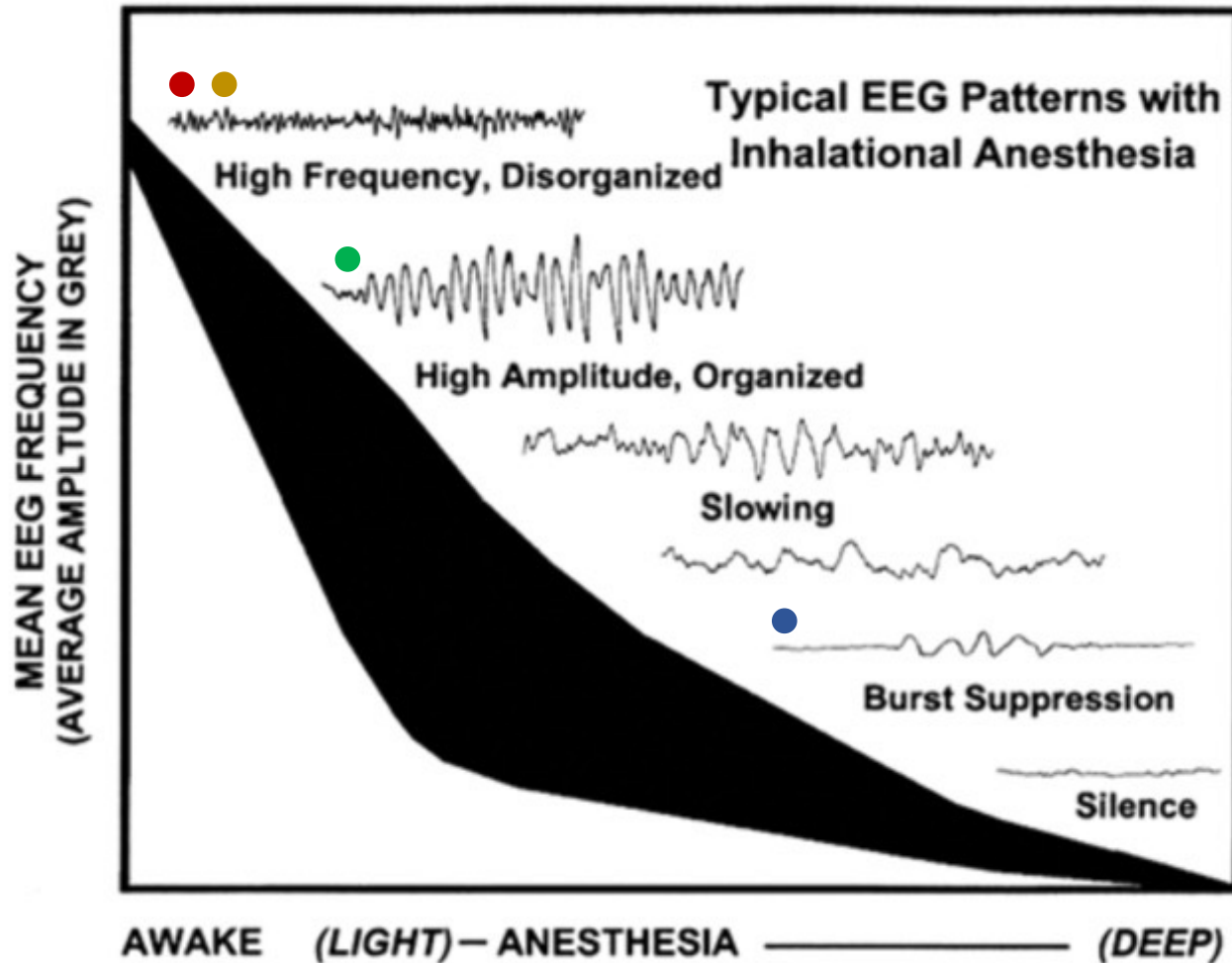




# Bispectral Index(BIS)



# 吸入麻酔薬による典型的な脳波パターン変化



覚醒: 不規則, 低振幅, 速波( $\alpha$ - $\beta$ )

導入:  $\alpha$ -減少,  $\beta$ -増大,  $\theta$ - $\delta$ -低振幅

維持: 比較的形態が整った $\alpha$  + 徐波

徐々に徐波化

$\theta$ - $\delta$ 主体へ

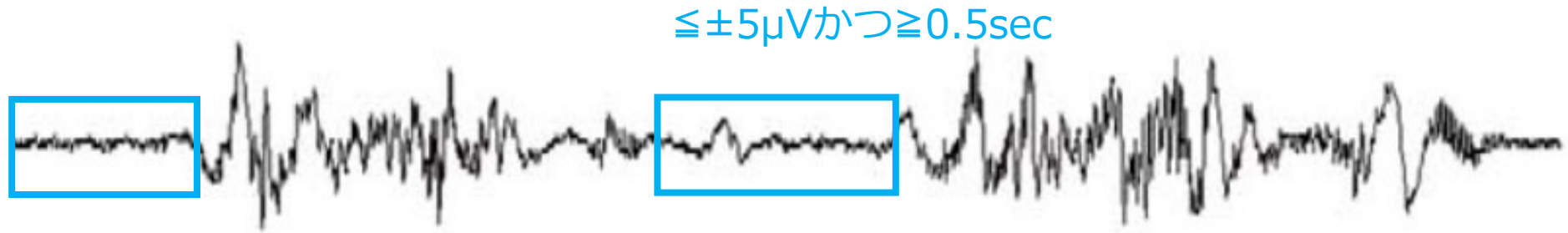
深麻酔: burst-suppression  
suppression

# Burst Suppression



- 高振幅速波 (burst) と, ほぼ平坦な脳波 (suppression) が交互に出現する状態
- 深麻酔や重症脳損傷で見られる. 睡眠脳波ではみられない
- 皮質下からの放電が, 機能障害に陥った広範囲の大脳皮質へ広がっていくことにより生じるとされる.

# (Burst) Suppression Ratio: SR



- burst suppressionの程度を表す指標で、平坦部分（suppression）が占める時間の割合.
- 麻酔が深くなれば、やがて脳波は平坦化しSRは100%となる.
- BISモニターでは、“ $\pm 5\mu\text{V}$ 以内の振幅の波形が0.5秒以上継続した場合”, その部分をsuppressionと判断し、61.5秒のうちに対する平坦部分の比率をBSRとしている.

# ガイドラインの脳波モニターの推奨

術後せん妄のリスクを減らすために、複数の指標（burst suppression, density spectral array, DSA）を用いた脳波モニタリングを推奨する  
(evidence: low recommend: weak)

Eur J Anaesthesiol. 2024 Feb 1;41(2):81-108. PMID: 37599617



日本麻酔科学会 安全な麻酔のためのモニター指針

脳波モニターは必要に応じて装着すること

**これまでの先行研究**

## Anaesthetic depth and delirium after major surgery: a randomised clinical trial

Lisbeth A. Evered<sup>1,2,3,\*†</sup>, Matthew T. V. Chan<sup>4</sup>, Ruquan Han<sup>5</sup>, Mandy H. M. Chu<sup>4</sup>, Benny P. Cheng<sup>4</sup>, David A. Scott<sup>2,3</sup>, Kane O. Pryor<sup>1</sup>, Daniel I. Sessler<sup>6</sup>, Robert Veselis<sup>1,7</sup>, Christopher Frampton<sup>8</sup>, Matthew Sumner<sup>9</sup>, Ade Ayeni<sup>9</sup>, Paul S. Myles<sup>10</sup>, Douglas Campbell<sup>9,11</sup>, Kate Leslie<sup>3,12,13</sup> and Timothy G. Short<sup>9,11</sup>

P	大腿骨手術を受けた高齢患者 3カ国 n=547
I	浅麻酔 (BIS : 50) n=269
C	深麻酔 (BIS : 35) n=278
O	術後5日間までのせん妄の発生率

	BIS 50 (n=253)	BIS 35 (n=262)	Odds ratio (95% CI) or mean difference	P-value
<b>Primary outcome</b>				
Incidence of postoperative delirium	47 (19)	74 (28)	0.58 (0.38–0.88)	0.010
Number of assessments for delirium	2135	2157		
	<b>Delirium (N=122)</b>	<b>No delirium (N=393)</b>	<b>Odds ratio (95% CI) or P-value</b>	
Time with SR >0 (min)	7 (0–28) (n=47)	2 (0–10) (n=152)	P=0.028	

深麻酔を回避することで、せん妄の発症率は有意に減少

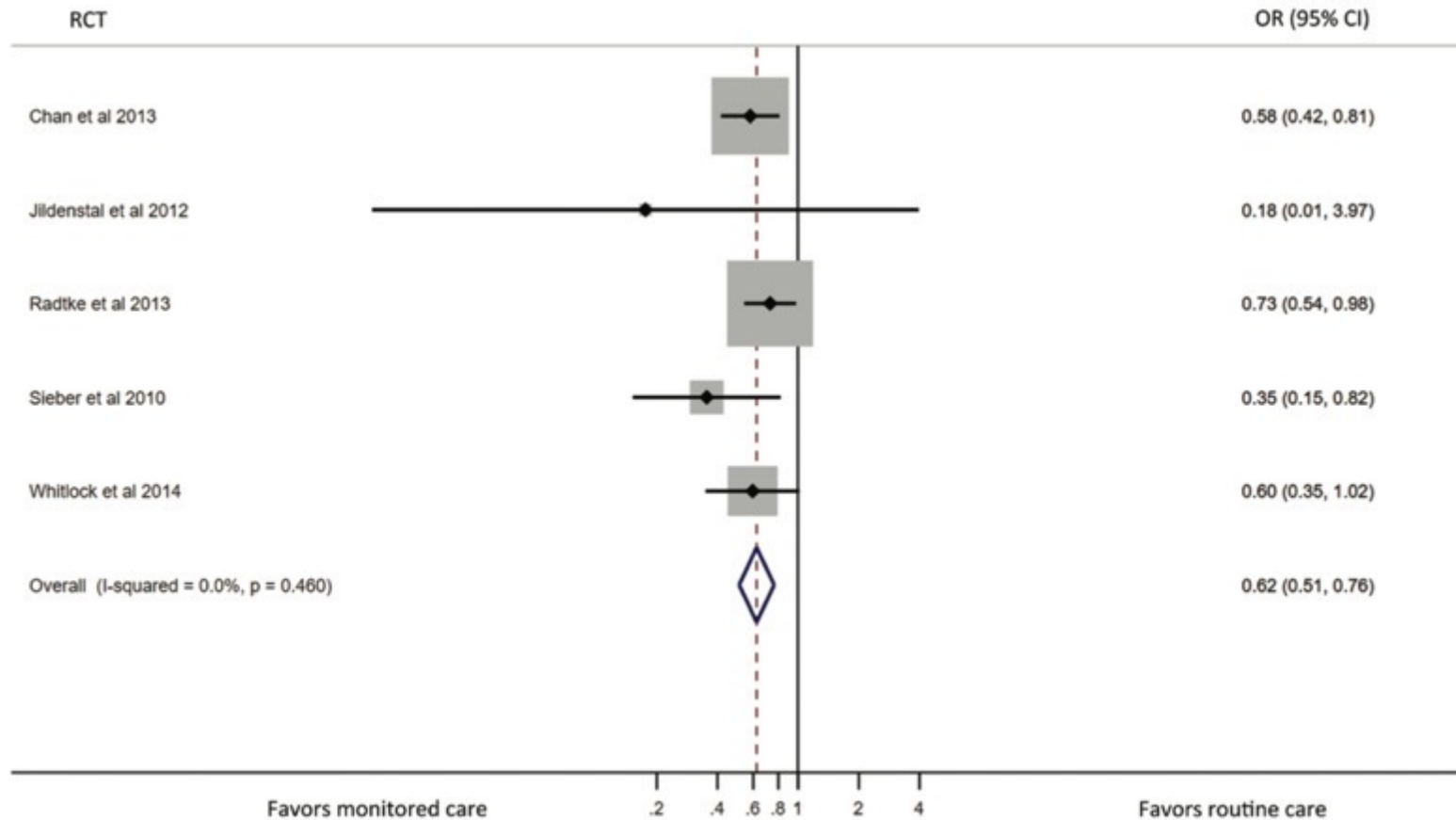


# Processed Electroencephalogram Monitoring and Postoperative Delirium

## A Systematic Review and Meta-analysis

Kristen K. MacKenzie, M.D., Angelitta M. Britt-Spells, Ph.D., Laura P. Sands, Ph.D.,  
Jacqueline M. Leung, M.D., M.P.H.

P:術後患者（心臓外科含む） n=2654 5つのRCT  
I/C：脳波誘導麻酔 vs 標準麻酔  
O:術後せん妄の発症率  
[OR] 0.62, 95% CI 0.51-0.76,  $I^2 = 0\%$ ,  $p < 0.001$



BISの使用は術後せん妄の発生率の低下に**関連している**

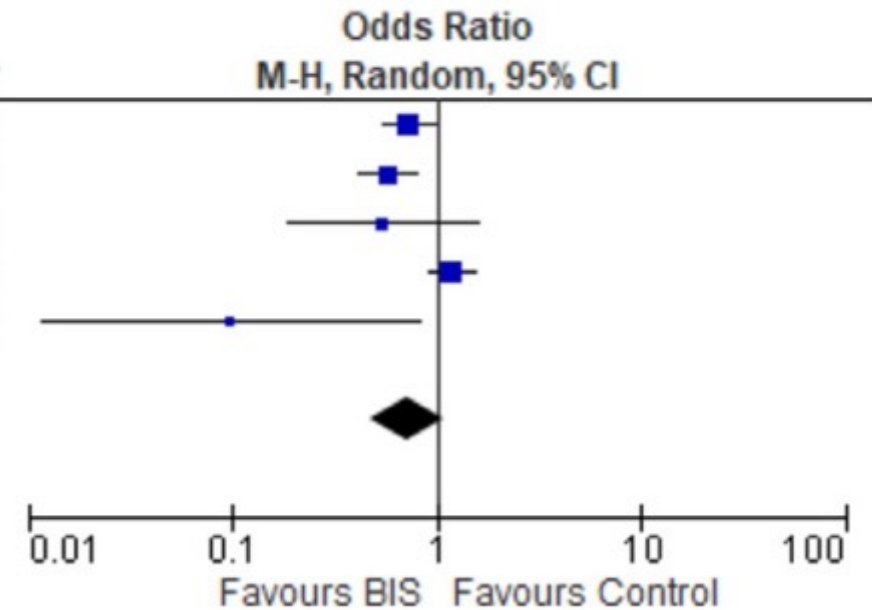
# Bispectral Index (BIS) Monitoring and Postoperative Delirium in Elderly Patients Undergoing Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis

Wei Zhen Chew<sup>\*</sup>, Wan Yi Teoh<sup>†</sup>, Naveenaa Sivanesan<sup>‡</sup>,  
 Pui San Loh, MMed<sup>§</sup>, Ina Ismiarti Shariffuddin, MAnaes<sup>§</sup>,  
 Lian Kah Ti, MMed<sup>||</sup>, Ka Ting Ng, MBChB<sup>§,†</sup>

P:術後患者（心臓外科含む） n=3891 10個のRCT  
 I/C : BIS下全身麻酔 vs 通常全身麻酔  
 O:術後せん妄の発症率  
 odds ratio [OR] 0.71, 95% CI 0.47-1.08,  $I^2 = 76%$ ,  $p = 0.11$

Study or Subgroup	BIS		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Radtke 2013	95	575	124	580	28.8%	0.73 [0.54, 0.98]	2009
Chan 2013	70	450	109	452	27.7%	0.58 [0.42, 0.81]	2013
Zhou 2018	7	41	11	40	10.4%	0.54 [0.19, 1.58]	2018
Wildes 2019	157	604	140	609	29.7%	1.18 [0.91, 1.53]	2019
Kunst 2019	1	42	8	40	3.4%	0.10 [0.01, 0.82]	2019
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1712</b>		<b>1721</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.71 [0.47, 1.08]</b>	

Total events 330 392  
 Heterogeneity:  $\tau^2 = 0.13$ ;  $\chi^2 = 16.49$ ,  $df = 4$  ( $P = 0.002$ );  $I^2 = 76%$   
 Test for overall effect:  $Z = 1.59$  ( $P = 0.11$ )



BISモニタリング下全身麻酔は 術後のせん妄を減少させなかった

# 先行研究まとめ

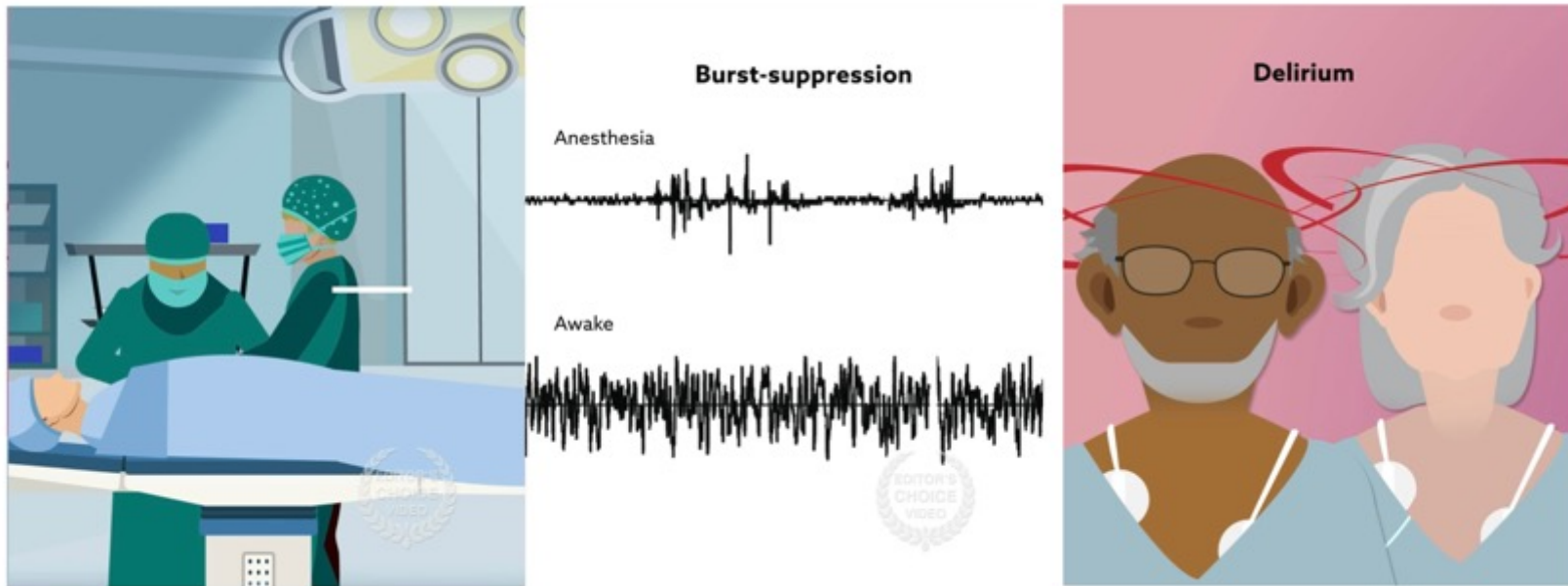
深麻酔は術後せん妄のリスクを高める可能性がある。

BISを用いた麻酔深度モニタリングが、術後せん妄の発症率に寄与するかはいまだに分かっていない。

既報では、研究間のBISの目標値設定、術式などの outcomeに影響しうる因子が同一ではなく、結果が一致していない。

確立したせん妄予防方法はなく、さらなる研究が必要。

# Clinical Question



Burst Suppressionを抑制すると 術後せん妄は減少するか

# 本日の論文

## **The ENGAGES-Canada Randomized Clinical Trial**

**Electroencephalography-Guided Anesthesia and Delirium in Older Adults  
After Cardiac Surgery**

**The ENGAGES-Canada Randomized Clinical Trial**

Alain Deschamps, MD, PhD; Arbi Ben Abdallah, PhD; Eric Jacobsohn, MD, ChB; Tarit Saha, MD; George Djaiani, MD; Renée El-Gabalawy, PhD;  
Charles Overbeek, MD; Jennifer Palermo, MD; Athanase Courbe, MD; Isabelle Cloutier, PhD; Rob Tanzola, MD; Alex Kronzer, BA;  
Bradley A. Fritz, MD, MSCI; Eva M. Schmitt, PhD; Sharon K. Inouye, MD, MPH; Michael S. Avidan, MBBCh;  
for the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials Group

# PICO

P	人工心肺を用いた心臓外科手術患者（ $\geq 60$ 歳）
I	脳波ガイド下でsuppressionを最小限にした全身麻酔
C	通常の全身麻酔
O	術後1～5日に生じたせん妄の発生率

# 目次

01

Introduction

02

**Methods**

03

Results

04

Discussion

# Study Design

multicenter, pragmatic, evaluator-and patient-blind, randomized clinical trial

- 研究デザイン：多施設共同、評価者患者盲検、無作為化試験
- 期間：2016年12月28日～2022年2月18日
- 参加施設：  
カナダの4施設（3次救急病院）



# Inclusion Criteria

人工心肺を用いた待機的心臓外科手術患者（60歳以上）

# Exclusion Criteria

1. 術前にせん妄が認められた
2. 聴覚障害がある
3. 視覚障害がある
4. フランス語or英語の読み書き、会話が不可能
5. 過去に術中覚醒の経験あり
6. 対象手術から5日以内に、手術が予定されている場合

# Informed consent

インフォームドコンセントは、施設の研究者が患者本人に書面で  
組入前に取得

(ただし、インフォームドコンセントの内容に、患者が理解能力が  
ない場合は研究から除外とする)

# Trial overview

- 脳波判読トレーニングを受けた麻酔科医によって麻酔薬を調整
- 脳波モニターを両群の患者全員に貼付
- 脳波ガイド管理群：
  - 主な目標は**suppressionを最小限にすべく揮発性麻酔薬を調整**
  - MAC値とsuppression ratioを常に監視
  - 脳波波形/脳波関連パラメータ（suppression ration, spectral edge frequency, electromyography, signal quality index, proprietary index）を表示
  - suppression ratio > 10でアラームが鳴るように設定
- 通常管理群：
  - 脳波波形/脳波関連パラメータは非表示, アラームも全てoff

# Outcome Measures

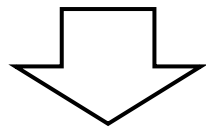
～primary outcome～

術後 1 ～ 5 日目に発生したせん妄\* の割合

\* CAM, CAM-ICU, カルテのレビューのいずれかで1回でも陽性と診断された場合

# せん妄の評価方法

- 術後0～5日の間、1日1回（午後 or 夕方）に評価.
- CAMを用いた簡易スクリーニング施行.  
挿管患者やCAMを拒否した場合、CAM-ICUを使用
- 上記に加えて、カルテレビューを施行.



CAM, CAM-ICU, カルテレビューのいずれかによって  
診断されたせん妄を "**せん妄あり**" と評価

# CAM

## 【評価項目】

- a. 急性の変化
- b. 注意障害
- c. 無秩序な思考
- d. 意識レベルの変化
- e. 見当識障害
- f. 記憶障害
- g. 知覚障害
- h. 妄想
- i. 精神運動興奮
- j. 精神運動抑制
- k. 睡眠・覚醒リズム障害
- l. 不適切な行動



## 【判定】

1.1) 急性の発症  
aが陽性 ⇨ 陽性

2) 変動する経過  
b,c,d,i,j いずれか陽性 ⇨ 陽性

2. 注意障害  
bが陽性 ⇨ 陽性

3. 無秩序な思考  
cが陽性 ⇨ 陽性

4. 意識レベルの変化  
dが陽性 ⇨ 陽性

いずれか1つ陽性

+

陽性

+

いずれか1つ陽性



陽性

# CAM-ICU

※RASS-4～-5の場合は“評価不可”

## ①急性発症または変動性の精神状態の変化

患者の精神状態ベースラインから逸脱しているか  
必要に応じて看護師や家族から情報収集

## ②注意力欠如

文字注意テスト (SAVEAHARRT) を使用。患者にとって以下から最適な反応方法を決定する。

(手を挙げる, 指を握る, 瞬きをする)

「Aの文字が聞こえたら手をあげてください」と伝え、「SAVEAHARRT」をゆっくり (3秒に1文字) 読み上げる。2回以上の間違いで“陽性”

## ③意識変化

RASSを使用して評価 (RASSが0以外は“陽性”)

## ④無秩序な思考

・複雑な指示 (「指をこれだけ立ててください」と2本の指を挙げ、実演して指示し、「反対側の手も同じことをしてください」と実演せず指示)

・混乱に対する質問 (“釘を打つのにハンマーを使うか?”, “石は水に浮くか?”, “魚は海にいるか?”, “1ポンドは2ポンドよりも重いか”)

上記、1つ以上の間違いで“陽性”

▶ ① + ② + ③ or ④ で“陽性”



# Outcome Measures

~secondary outcome~

- ICU滞在期間
- 入院期間

# Outcome Measures

~ exploratory outcome ~

- せん妄持続時間
- せん妄重症度
- 術直後のせん妄発生率
- 転倒発生率
- 抑うつ症状
- アルコール使用
- 心的外傷後ストレス症候群(PTSD)
- 認知能力
- 術後30日のQOL (quality of life)

# Adverse Events

- 術後30日/ 1年死亡率
- 術中の体動
- 術中覚醒
- 術後の嘔気/嘔吐
- 手術合併症（大量出血、輸血投与、脳卒中、胸骨創部感染、敗血症、  
透析導入、挿管期間の延長）

# Sample Size Calculation

- 中国, アメリカのRCT (2007-2009), (2009-2010) のデータを参考に  
術後せん妄の発生率：対照群(25%) → 介入群(17%) と仮定

J Neurosurg Anesthesiol. 2013 Jan;25(1):33-42. PMID: 23027226  
Anesth Analg. 2014 Apr;118(4):809-17. PMID: 4012920

- $\alpha$ -エラー 0.05、power 90%、両側検定
- 以上の条件で、Sample sizeを1132人と計算
- 欠損データによる検出力の減少を考慮し,1200人へ変更

# Randomization / Concealment

- 層別ランダム割付
  - ▶ 病院ごとに層別化, ブロックサイズ: 20名
- 標準管理群 or 脳波ガイド下管理群 に1:1の割合で割り付け
- 乱数列とグループの割り付けはコンピュータで行われ、不透明な封筒で隠蔽化
- 手術当日に、手術室にて開封

# Masking

- 患者, 家族, せん妄を評価する研究チームメンバー, カルテレビュー施行者は, グループ割り当てについて盲検
- 担当麻酔科医, 統計学者は, グループ割り当てについて非盲検

# Statistical Analysis

- Primary outcome

術後せん妄の発症率 : intension to treat (ITT) 解析  
カイ二乗検定

せん妄発症までの時間 : Kaplan-Meier曲線 log-rank検定

せん妄の持続時間 : Wilcoxonの順位和検定

- Secondary outcome

ICU滞在期間, 入院期間 (中央値) : Wilcoxonの順位和検定

# Statistical Analysis

～sensitivity analysis～

① primary outcomeの評価で、せん妄の評価をできなかった患者を“せん妄あり”or “せん妄なし”とした場合のそれぞれのworst case analysis, best case analysis

② suppression出現時間累計最もが長い,また揮発性麻酔薬濃度の中央値が最も高い症例の四分位を除外した分析

⇒上記2つの感度分析での術後せん妄の発症率：カイ二乗検定

結果は95%信頼区間で示し、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした

統計解析：SAS version9.4(SAS Institute), STATA version17.0SE(StataCorp LP)



# 目次

01

Introduction

02

Methods

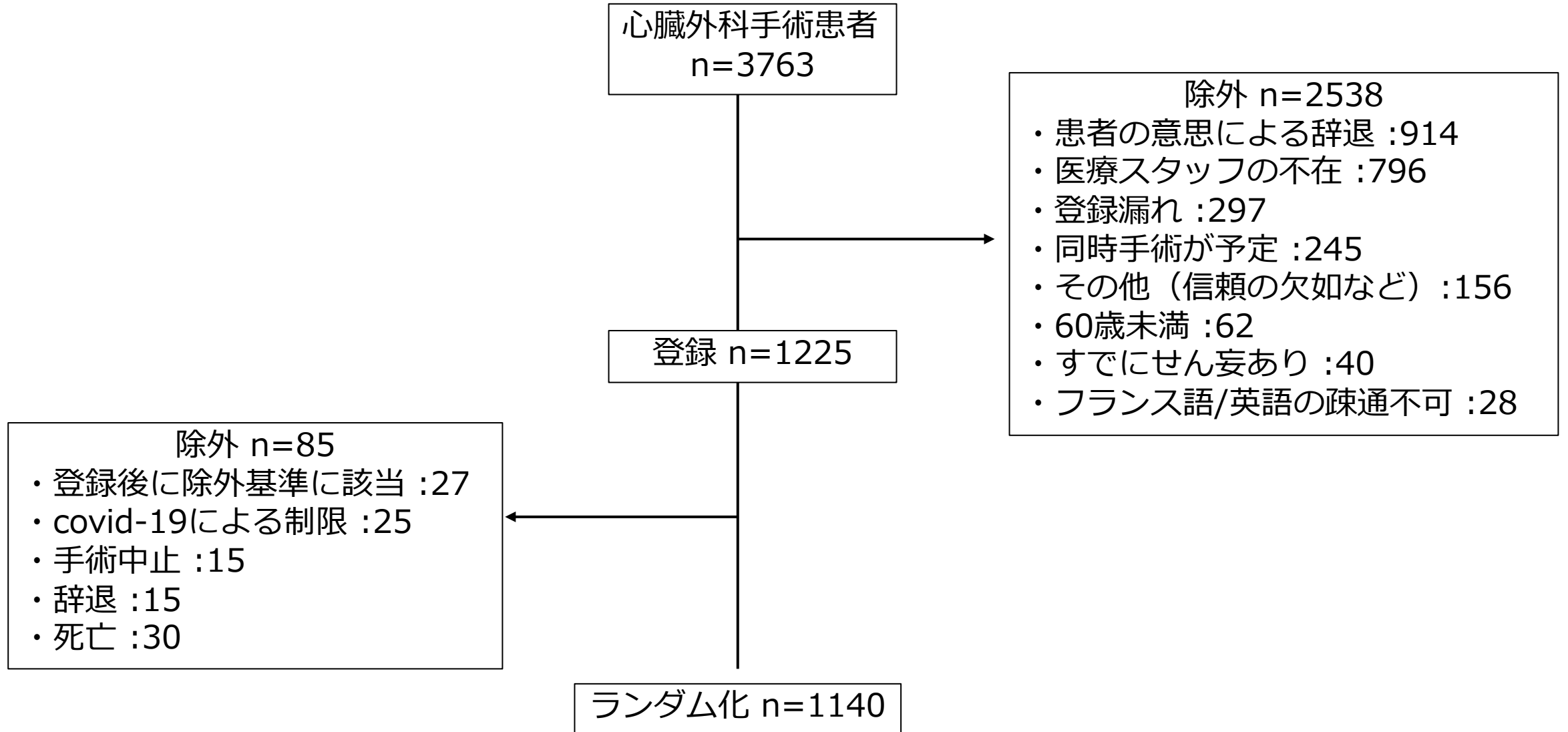
03

**Results**

04

Discussion

# CONSORT Diagram



ランダム化 n=1140

**脳波ガイド下管理群 n=567**

- ・ プロトコル通りの介入 :552
- ・ 対象手術から5日以内に別の手術施行 :6
- ・ その他のプロトコル逸脱 :5
- ・ 麻酔管理プロトコルの逸脱 :3
- ・ ランダム化のエラー :1

**標準管理群 n=573**

- ・ プロトコル通りの介入 :547
- ・ 対象手術から5日以内に別の手術施行 :12
- ・ その他のプロトコル逸脱 :6
- ・ 麻酔管理プロトコルの逸脱 :7
- ・ ランダム化のエラー :1

Primary outcomeの欠損 n=5

- ・ 早期退院 :2
- ・ 当日に研究から脱落 :1
- ・ 組入基準に適さず :1
- ・ 死亡 :1

Primary outcomeの欠損 n=4

- ・ 早期退院 :1
- ・ 研究から脱落 :1
- ・ 死亡 :1

**n=562**

**n=569**

Primary outcomeの評価

# Patient Characteristics

Characteristics	No. (%)	
	EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)
<b>Demographics</b>		
Age, median (IQR), y	70.0 (65.0-75.0)	71.0 (67.0-76.0)
<b>Sex</b>		
Male	443 (78.1)	415 (72.4)
Female	124 (21.9)	158 (27.6)
<b>Race<sup>a</sup></b>		
American Indian or Alaska Native	5 (0.9)	5 (0.9)
Asian	2 (0.4)	4 (0.7)
Black or African American	2 (0.4)	3 (0.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	2 (0.3)
White	379 (66.8)	373 (65.1)
Other	6 (1.1)	6 (1.0)
Not reported	173 (30.5)	180 (31.4)
Attended college	253 (44.6)	228 (39.8)
<b>Residency</b>		
Montreal	232 (40.9)	233 (40.7)
Kingston	173 (30.5)	175 (30.5)
Winnipeg	158 (27.9)	160 (27.9)
Toronto	4 (0.7)	5 (0.9)
Living alone	115 (20.3)	139 (24.3)
Wearing hearing aid	72 (12.7)	69 (12.0)
Wearing glasses/contact lenses	452 (79.7)	459 (80.1)
Daily alcohol use $\geq$ 5 drinks	76 (13.4)	71 (12.4)
Body mass index, median (IQR)	28.4 (25.3-32.5)	28.7 (25.6-32.1)

年齡：70歲（中央值）

男性：75 %

白人:65%

# Patient Characteristics

Characteristics	No. (%)	
	EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)
Medical history		
Comorbidities		
Hypertension	441 (77.8)	430 (75.0)
Coronary artery disease	383 (67.6)	392 (68.4)
Diabetes	200 (35.3)	208 (36.3)
Myocardial infarction	160 (28.2)	173 (30.2)
Atrial fibrillation	153 (27.0)	135 (23.6)
History of falls in the last 6 mo <sup>b</sup>	108 (19.0)	100 (17.4)
Congestive heart failure	96 (16.9)	102 (17.8)
History of obstructive sleep apnea	80 (14.1)	74 (12.9)
Chronic obstructive pulmonary disease	65 (11.5)	55 (9.6)
Cerebrovascular disease	51 (9.0)	50 (8.7)
Solid tumor	51 (9.0)	51 (8.9)
Chronic kidney disease	44 (7.8)	61 (10.6)
History of delirium <sup>c</sup>	34 (6.0)	43 (7.5)
Transient ischemic attack	28 (4.9)	25 (4.4)
Left ventricular ejection fraction <40%	25 (4.4)	24 (4.2)
Stroke	22 (3.9)	25 (4.4)
History of major depression	21 (3.7)	23 (4.0)
Liver disease	4 (0.7)	7 (1.2)
No. of comorbidities, median (IQR)	3.0 (3.0-4.0)	4.0 (3.0-5.0)

高血圧、冠動脈疾患が 7割程度、  
糖尿病、心筋梗塞、心房細動が 3割程度

# Patient Characteristics

Characteristics		No. (%)	
		EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)
Preoperative assessments	評価目的		
AUDIT-C score $\geq 4$ for males or $\geq 3$ for females <sup>g</sup>	アルコール使用障害	180 (31.7)	176 (30.7)
STOP-BANG score $\geq 3^h$	SAS	69 (12.2)	67 (11.7)
AD8 score $\geq 2^i$	認知症	54 (9.5)	48 (8.4)
PHQ-4 score $\geq 6^j$	不安, 抑うつ	44 (7.7)	41 (7.2)
SBT score $\geq 10^k$	認知症	27 (4.8)	15 (2.6)
PCL-5 score $\geq 33^l$	PTSD	5 (0.9)	3 (0.5)
Cognitive Abilities T-scores, mean (SD) <sup>m</sup>	認知症	58.1 (7.75)	58.6 (7.25)
Cognitive Concerns T-scores, mean (SD) <sup>m</sup>	認知症	29.2 (5.28)	28.8 (4.85)
PROMIS Global-10 T-scores, mean (SD) <sup>m</sup>			
Physical health-related quality of life	健康状態	45.7 (7.47)	45.9 (7.56)
Mental health-related quality of life <sup>n</sup>	QOL	51.1 (7.03)	52.0 (6.74)

アルコール使用障害: 30%  
SAS : 11%  
認知症 < 10%

Measures	EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>
<b>術中のパラメータ(中央値)</b>			
suppressionの時間(分) <sup>*1</sup>	4.04 (0.66 to 16.71) <span style="color: blue;">7.7分 ↓</span>	11.74 (2.15 to 36.89)	-7.70 (-10.61 to -4.67)
SR > 1%の累積時間 (分)	25.0 (6.0 to 71.0)	60.0 (15.0 to 123.0)	-35.0 (-45.0 to -25.0)
揮発性麻酔薬の濃度 (MAC) <sup>*2</sup>	0.66 (0.45 to 0.90) <span style="color: blue;">0.14% ↓</span>	0.80 (0.59 to 0.95)	-0.14 (-0.15 to -0.13)
年齢調整後麻酔濃度	0.79 (0.54 to 1.04)	0.93 (0.70 to 1.16)	-0.13 (-0.13 to -0.12)
平均動脈圧 (mmHg)	68.0 (60.0 to 76.0)	67.0 (60.0 to 75.0)	1.0 (0.97 to 1.04)
麻酔時間 (分)	275.5 (230.0 to 343.0)	268.5 (225.0 to 343.0)	7.0 (-6.2 to 18.2)
手術時間 (分)	205.0 (162.0 to 259.0)	199.0 (158.0 to 258.0)	6.0 (-5.4 to 17.4)
心肺時間 (分)	91.5 (66.0 to 126.0)	86.5 (64.0 to 125.0)	4.5 (-2.5 to 10.5)
大動脈遮断時間 (分)	70.0 (50.0 to 99.0)	68.0 (46.0 to 96.0)	2.0 (-3.5 to 7.5)
出血量 (ml)	350.0 (300.0 to 550.0)	350.0 (300.0 to 500.0)	0 (-28.5 to 28.5)
人工呼吸器管理 (分)	347.0 (204.0 to 545.0)	352.0 (190.0 to 600.0)	-5.0 (-44.4 to 34.4)

\*1 BIS, エントロピー、SEDlineによる約1分間にsuppressionの出現した時間を割合として算出

\*2 MAC=最小肺胞内濃度 (50%のヒトが疼痛反応を示さなくなった時の終末呼気の吸入麻酔濃度を1 MACという)

Measures	EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>
<b>術中の薬剤量 (中央値) mg</b>			
オピオイド (モルヒネ換算)	50.0 (39.5 to 63.0)	50.0 (40.0 to 63.0)	0 (-1.7 to 1.7)
ミダゾラム	3.0 (2.0 to 4.0)	2.0 (2.0 to 4.0)	1.0 (0.45 to 1.55)
プロポフォール	466.0 (242.0 to 677.7)	500.0 (210.0 to 714.0)	-34.0 (-83.0 to 15.0)
ロクロニウム	100.0 (90.0 to 100.0)	100.0 (90.0 to 100.0)	0 (0 to 0)
<b>術式 (%)</b>			
オンポンプ冠動脈バイパス術	399 (70.4)	394 (68.8)	1.6% (-3.7 to 7.1)
大動脈弁置換術	191 (33.7)	202 (35.2)	-1.6% (-7.2 to 4.1)
その他	67 (11.8)	53 (9.2)	2.6% (-1.1 to 6.3)
僧帽弁修復術	43 (7.6)	34 (5.9)	1.6% (-1.4 to 4.7)
僧帽弁置換術	37 (6.5)	35 (6.1)	0.4% (-2.6 to 3.4)
Maze手術	12 (2.1)	7 (1.2)	0.9% (-0.8 to 2.7)
オフポンプ冠動脈バイパス術	3 (0.5)	4 (0.7)	-0.2% (-1.4 to 1.1)
術式の数 (%)			
1	405 (71.4)	428 (74.7)	-3.3% (-8.5 to 2.0)
≥2	162 (28.6)	145 (25.3)	3.3% (-2.0 to 8.5)



## 各施設の周術期パラメーターの比較

	Montreal	Kingston	Winnipeg	Toronto
<b>Perioperative Measures, median [IQR]</b>				
Total Cumulative Time with EEG Suppression	3.2 [0.42 – 14.62]	26.9 [7.66 – 53.95]	3.8 [0.74 – 14.64]	1.5 [0.14 – 10.25]
Time with SR > 1%, min	36.0 [8.0 - 85.0]	61.5 [17.0 - 132.0]	37.0 [10.0 - 112.0]	-
Minimum Alveolar Concentration (MAC)	0.74 [0.52 - 0.91]	0.45 [0.34 - 0.64]	0.85 [0.70 - 0.97]	0.40 [0.30 - 0.70]
Age-Adjusted MAC	0.90 [0.63 - 1.13]	0.52 [0.40 - 0.76]	1.02 [0.81 - 1.17]	0.45 [0.33 - 0.73]
MAP, mmHg	70.0 [62.3 - 78.0]	64.0 [56.0 - 72.0]	67.0 [61.0 - 75.0]	68.0 [61.0 - 76.0]
Duration of anesthesia, min	249.0 [217.0 - 291.0]	247.0 [208.0 - 293.0]	367.0 [325 - 453.0]	250.0 [185.0 - 263.0]
Duration of surgery, min	169.0 [140.0 - 206.0]	202.0 [165.0 - 240.0]	272.0 [227.0 - 341.0]	156.0 [151.0 - 164.0]
Duration of cardiopulmonary bypass, min	74.0 [55.0 - 100.0]	83.0 [62.0 - 116.0]	129.0 [102.0 - 165.0]	82.0 [77.0 - 88.0]
Duration of aortic cross-clamping, min	55.0 [38.0 - 77.0]	66.0 [48.0 - 90.0]	102.0 [78.5 - 132.0]	64.0 [58.0 - 72.0]
Duration of mechanical ventilation, min	190.0 [125.0 - 325.0]	470.0 [350.0 - 1180.0]	532.5 (345.0 - 750.0)	337.0 [224.0 - 389.0]

術中の吸入麻酔濃度, suppression出現時間, MAPは 施設間で差あり

## 各施設のアウトカム の比較

	Montreal	Kingston	Winnipeg	Toronto
<b>Prespecified Primary Outcome</b>				
Incident Delirium on POD 1-5, n (%)				
Delirium incidence <sup>a</sup>	75/460 (16.3)	80/345 (23.2)	49/317 (15.5)	1/9 (11.1)
<b>Prespecified Secondary Outcomes</b>				
ICU length of stay – median [IQR] (days)	3.0 [2.0 - 4.0]	3.0 [2.0 - 4.0]	2.0 [2.0 - 4.0]	2.0 [2.0 - 5.0]
Hospital length of stay – median [IQR] (days)	8.0 [6.0 - 12.0]	7.5 [5.0 - 11.0]	10.0 [7.0 - 16.0]	6.0 [6.0 - 6.0]
<b>Prospective Exploratory Delirium Related Outcomes, n(%)</b>				
Delirium Incidence with Prespecified Sensitivity Analyses <sup>d</sup>				
-Excluding quartile of patients with highest MAC	63/403 (15.6)	70/287 (24.4)	41/270 (14.8)	1/8 (12.5)
-Excluding quartile of patients with most EEG suppression time	63/402 (15.7)	62/302 (20.5)	36 /278 (12.9)	1/7 (14.3)
Incidence of severe delirium	18/447 (4.0)	29/332 (8.7)	19/307 (6.2)	0
Delirium on day of surgery	11/336 (3.3)	9/298 (3.0)	16/312 (5.1)	1/9 (11.1)
Delirium duration, Median [IQR] – days	1 [1.0 - 3.0]	1 [1.0 - 2.0]	1 [1.0 - 3.0]	3 [3.0 - 3.0]
<b>Perioperative Measures, median [IQR]</b>				
Total Cumulative Time with EEG Suppression	3.2 [0.42 – 14.62]	26.9 [7.66 – 53.95]	3.8 [0.74 – 14.64]	1.5 [0.14 – 10.25]
Time with SR > 1%, min	36.0 [8.0 - 85.0]	61.5 [17.0 - 132.0]	37.0 [10.0 - 112.0]	-
Minimum Alveolar Concentration (MAC)	0.74 [0.52 - 0.91]	0.45 [0.34 - 0.64]	0.85 [0.70 - 0.97]	0.40 [0.30 - 0.70]
Age-Adjusted MAC	0.90 [0.63 - 1.13]	0.52 [0.40 - 0.76]	1.02 [0.81 - 1.17]	0.45 [0.33 - 0.73]
MAP, mmHg	70.0 [62.3 - 78.0]	64.0 [56.0 - 72.0]	67.0 [61.0 - 75.0]	68.0 [61.0 - 76.0]
Duration of anesthesia, min	249.0 [217.0 - 291.0]	247.0 [208.0 - 293.0]	367.0 [325 - 453.0]	250.0 [185.0 - 263.0]
Duration of surgery, min	169.0 [140.0 - 206.0]	202.0 [165.0 - 240.0]	272.0 [227.0 - 341.0]	156.0 [151.0 - 164.0]
Duration of cardiopulmonary bypass, min	74.0 [55.0 - 100.0]	83.0 [62.0 - 116.0]	129.0 [102.0 - 165.0]	82.0 [77.0 - 88.0]
Duration of aortic cross-clamping, min	55.0 [38.0 - 77.0]	66.0 [48.0 - 90.0]	102.0 [78.5 - 132.0]	64.0 [58.0 - 72.0]
Duration of mechanical ventilation, min	190.0 [125.0 - 325.0]	470.0 [350.0 - 1180.0]	532.5 (345.0 - 750.0)	337.0 [224.0 - 389.0]

施設間にばらつきはほぼなし

# Primary Outcome

術後 1 ～ 5 日目に発生したせん妄 の割合

Outcome	EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
Prespecified primary outcome, No./total No. (%)				
Delirium incidence on postoperative day 1-5 <sup>b</sup>	102/562 (18.15)	103/569 (18.10)	0.05 (-4.57 to 4.67)	>.99

標準管理群 と 脳波ガイド下管理群で  
術後のせん妄の割合 に有意差は認めなかった

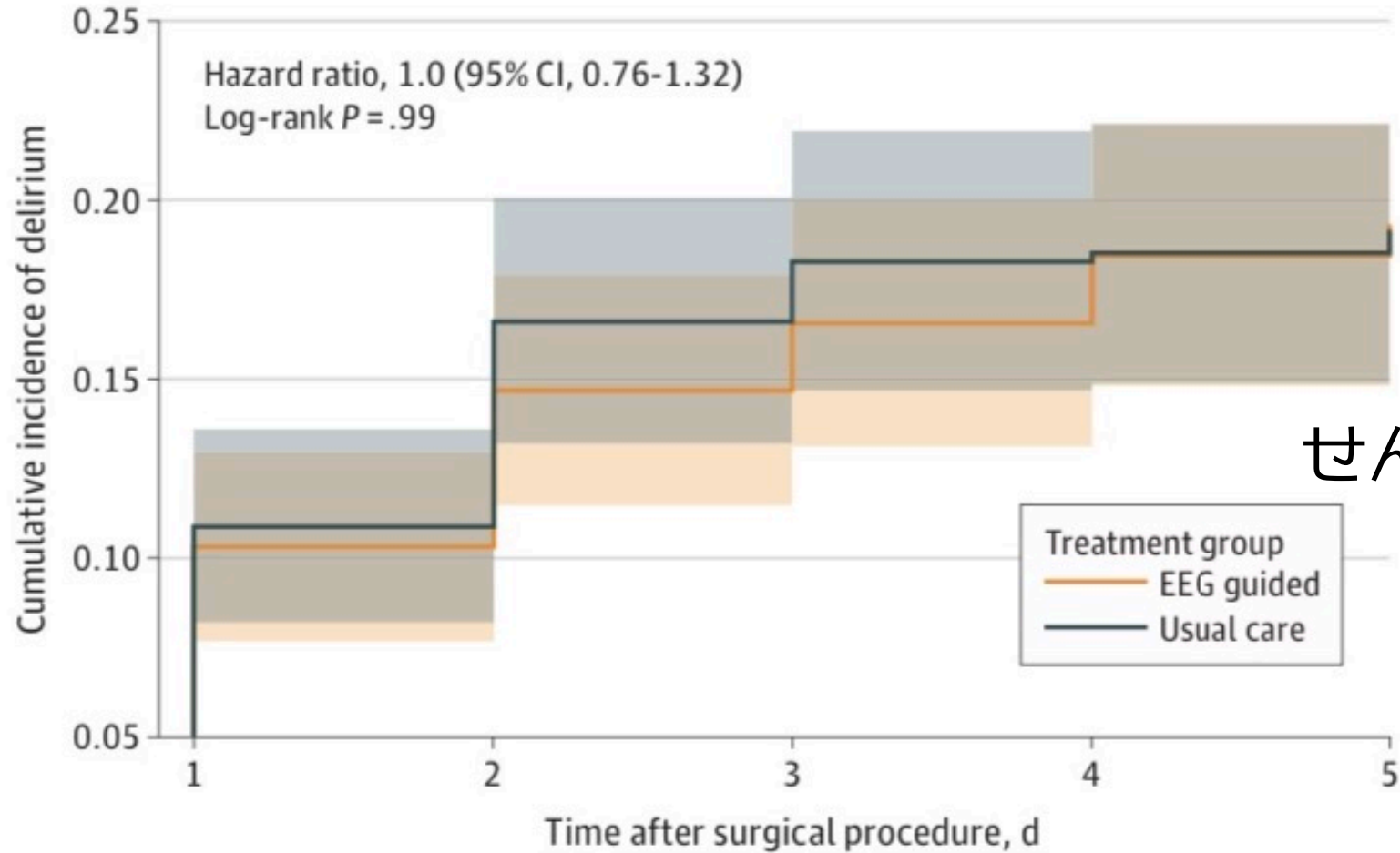
# Primary Outcome

術後 1 ～ 5 日までのせん妄の発生率

	Delirium Incidence			Incremental Delirium Incidence		
	Total	EEG Guided	Usual Care	Total	EEG Guided	Usual Care
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Postoperative Day 1</b>	120 (10.5)	58 (10.2)	62 (10.8)	120 (10.5)	58 (10.2)	62 (10.8)
<b>Postoperative Day 2</b>	97 (8.5)	43 (7.6)	54 (9.4)	51 (4.5)	22 (3.9)	29 (5.1)
<b>Postoperative Day 3</b>	73 (6.4)	39 (6.9)	34 (5.9)	17 (1.5)	9(1.6)	8 (1.4)
<b>Postoperative Day 4</b>	54 (4.7)	32 (5.6)	22 (3.8)	10 (1.0)	9(1.6)	1 (0.2)
<b>Postoperative Day 5</b>	38 (3.3)	23 (4.1)	15 (2.6)	7 (0.6)	4 (0.7)	3 (0.5)

術後 1 日目 が最も多く, 日数の経過とともに減少傾向

# Primary Outcome



せん妄発症までの時間に  
群間差なし

No. of patients at risk

EEG guided	562	504	482	473	404
Usual care	569	507	478	470	409

# Secondary Outcome

Outcome	EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
<b>Prespecified secondary outcomes, median (IQR)</b>				
Time spent in the intensive care unit (ICU), d	3.0 (2.0 to 4.0)	3.0 (2.0 to 4.0)	0 (-0.31 to 0.31)	.61
Hospital length of stay, d	9 (7.0 to 13.0)	9 (7.0 to 14.0)	0 (-0.94 to 0.94)	.76

	Montreal	Kingston	Winnipeg	Toronto
<b>Prespecified Secondary Outcomes</b>				
ICU length of stay – median [IQR] (days)	3.0 [2.0 - 4.0]	3.0 [2.0 - 4.0]	2.0 [2.0 - 4.0]	2.0 [2.0 - 5.0]
Hospital length of stay – median [IQR] (days)	8.0 [6.0 - 12.0]	7.5 [5.0 - 11.0]	10.0 [7.0 - 16.0]	6.0 [6.0 - 6.0]

ICU滞在期間, 入院期間に差なし  
施設間では上記に差を認めず

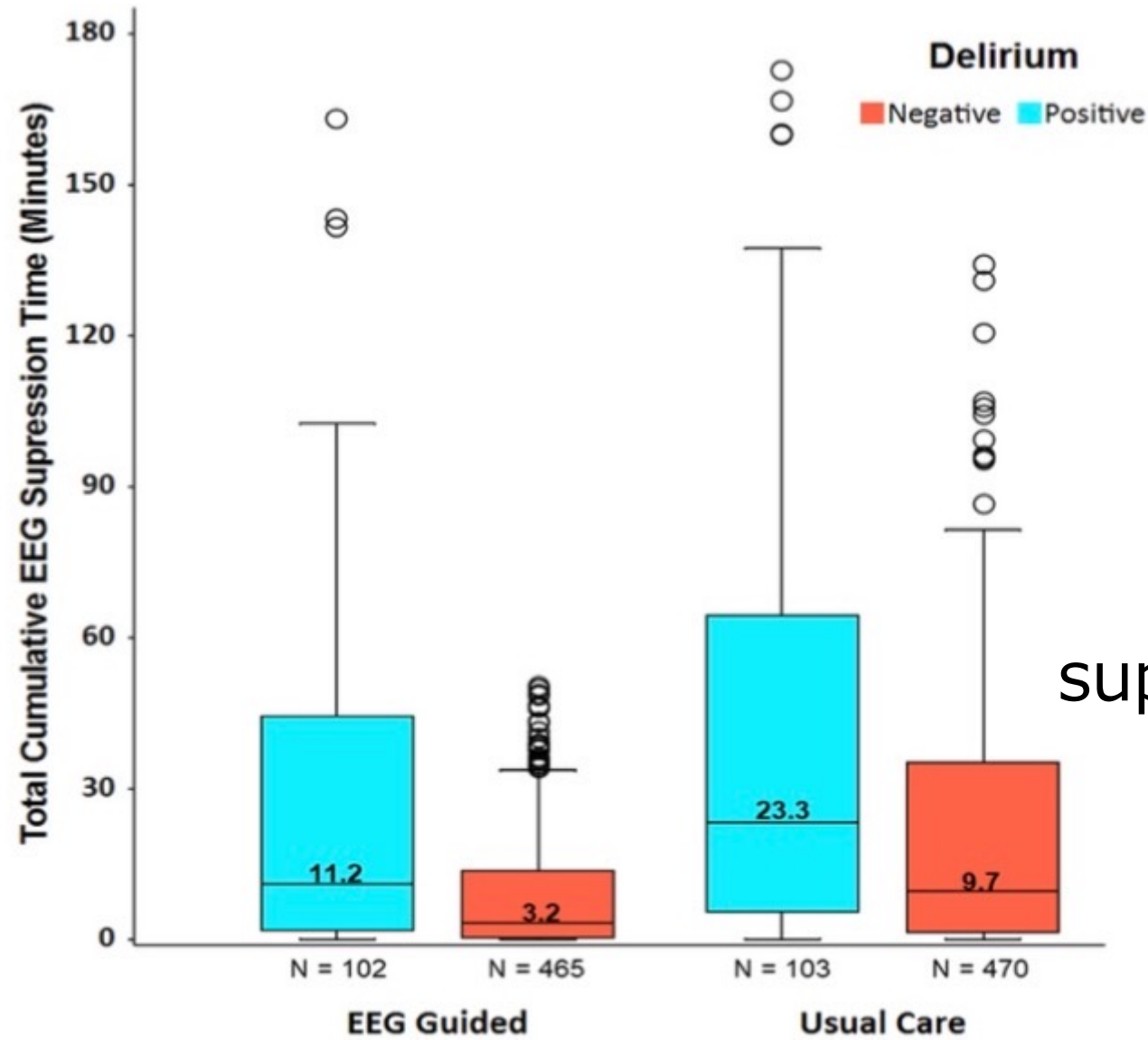
# Exploratory Outcome

Outcome	EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
<b>Prespecified exploratory delirium-related outcomes on postoperative d 1-5</b>				
Incidence of severe delirium, No./total No. (%) <sup>c</sup>	36/544 (6.6)	30/542 (5.5)	1.08 (-1.94 to 4.12)	.54
Delirium on the day of the operation, No./total No. (%)	16/476 (3.4)	21/479 (4.4)	-1.02 (-3.74 to 1.65)	.52
Delirium duration, median (IQR), d	1 (1.0 to 3.0)	1 (1.0 to 2.0)	0 (-0.42 to 0.42)	.55
<b>Nonprespecified exploratory delirium-related outcomes on postoperative d 1-5, No./total No. (%)<sup>d</sup></b>				
Subsyndromal delirium				
Delirium plus subsyndromal delirium				
Other prespecified exploratory outcomes				
Accidental falls				
Patient Health Questionnaires score $\geq 9$ , No./total No. (%) <sup>f</sup>	6/395 (1.5)	5/407 (1.2)	0.3 (-1.71 to 2.37)	.97
AUDIT-C score $\geq 4$ for males or $\geq 3$ for females, No./total No. (%) <sup>g</sup>	77/395 (19.5)	75/407 (18.4)	1.1 (-4.5 to 6.7)	.75
PDEQ score, median (IQR) <sup>h</sup>	12 (10.0 to 15.0)	11 (10.0 to 15.0)	1.0 (0.47 to 1.53)	.44
PCL-5 score, median (IQR) <sup>i</sup>	3 (1.0 to 8.0)	3 (1.0 to 7.0)	0 (-0.85 to 0.85)	.93
PROMIS Cognitive abilities T-score, mean (SD) <sup>j</sup>	16.8 (4.01)	16.6 (4.11)	0.09 (-0.48 to 0.66)	.75
PROMIS Cognitive concerns T-score, Mean (SD) <sup>j</sup>	18.3 (2.77)	18.1 (2.81)	0.17 (-0.22 to 0.56)	.40
<b>PROMIS Global-10 T-scores, mean (SD)<sup>j</sup></b>				
Physical health-related quality of life	44.4 (5.54)	44.4 (5.81)	-0.001 (-0.79 to 0.79)	.998
Mental health-related quality of life	49.7 (7.06)	50.1 (6.95)	-0.41 (-1.39 to 0.57)	.41

せん妄持続時間, 重度せん妄の発症率, 術当日のせん妄, 亜症候性せん妄\*の発症率は両群で差なし

\* CAMまたはCAM-ICUで陽性であるが、せん妄の診断基準を満たさない（事前に設定された探索的アウトカムではない）

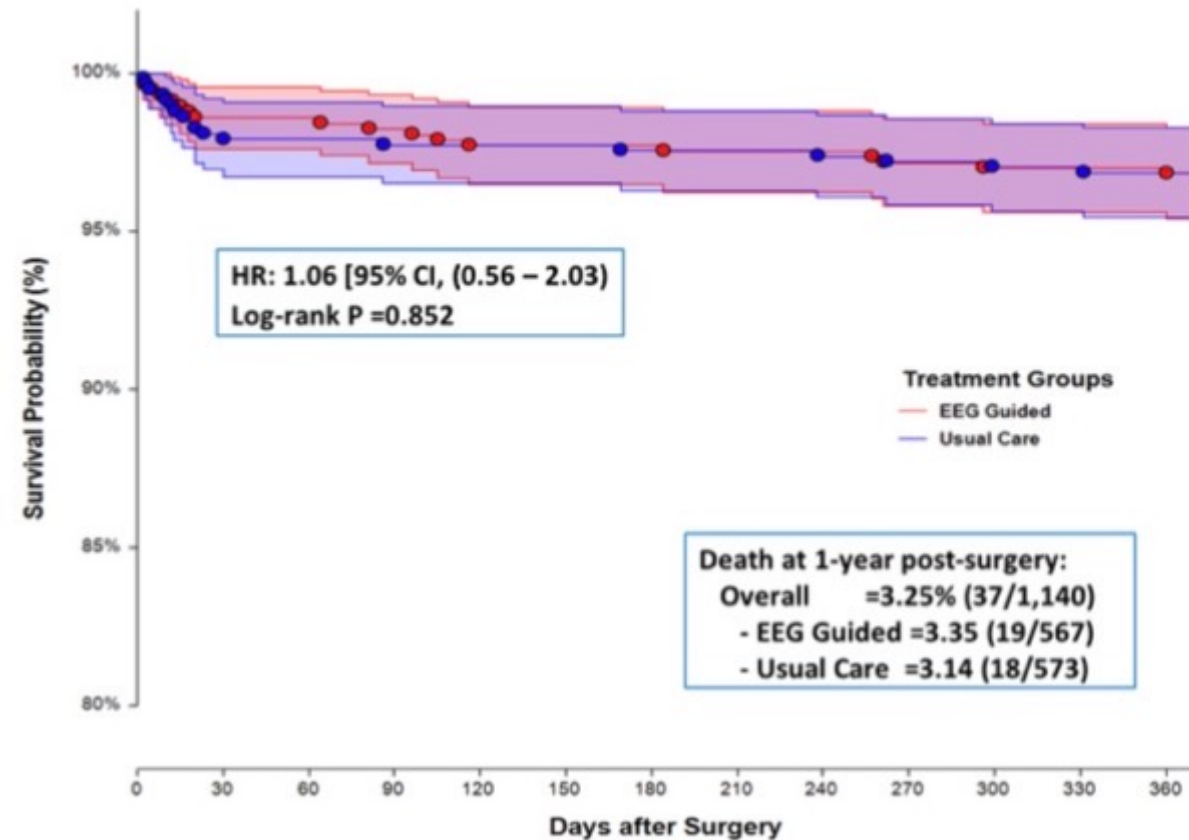
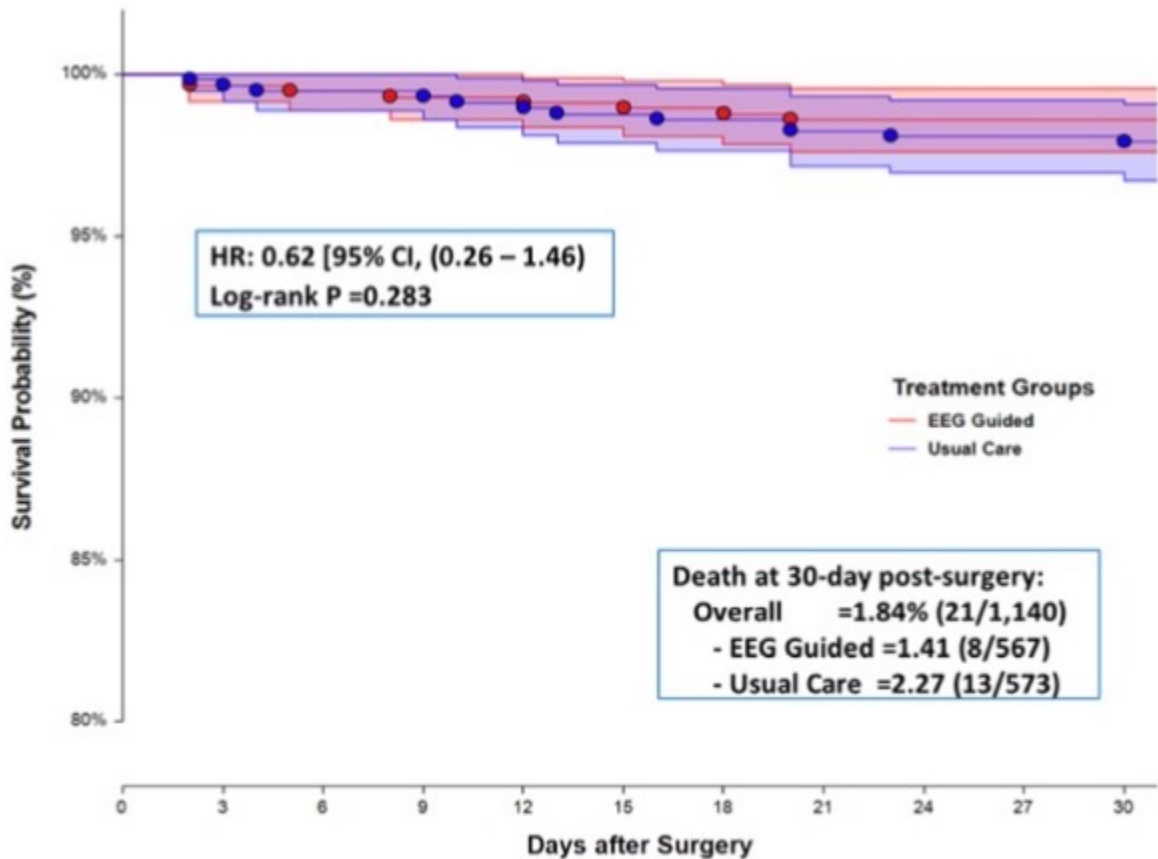
# Exploratory Outcome



suppressionの時間は  
せん妄と有意に相関



# Adverse Events



術後30日死亡 HR:0.62 [95%CI:0.62-1.46, p=0.28]

術後1年死亡 HR:1.06 [95%CI:0.56-2.03, p=0.85]

# Adverse Events

Outcome	EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
Prespecified adverse events, No./total No. (%)				
術後30日の死亡	8/567 (1.4)	13/573 (2.3)	-0.9 (-2.7 to 0.9)	.39
術後1年の死亡	19/567 (3.3)	19/573 (3.3)	0.04 (-2.26 to 2.33)	>.99
術中体動	41/567 (7.2)	26/573 (4.5)	2.7 (-0.18 to 5.63)	.12
術中覚醒	0/567	0/573	0 (-0.83 to 0.83)	NA
術後の嘔気/嘔吐	65/567 (11.5)	61/573 (10.6)	0.8 (-2.97 to 4.61)	.97
その他の重度の有害事象	64/567 (11.3)	73/573 (12.7)	-1.4 (-5.37 to 2.47)	.78

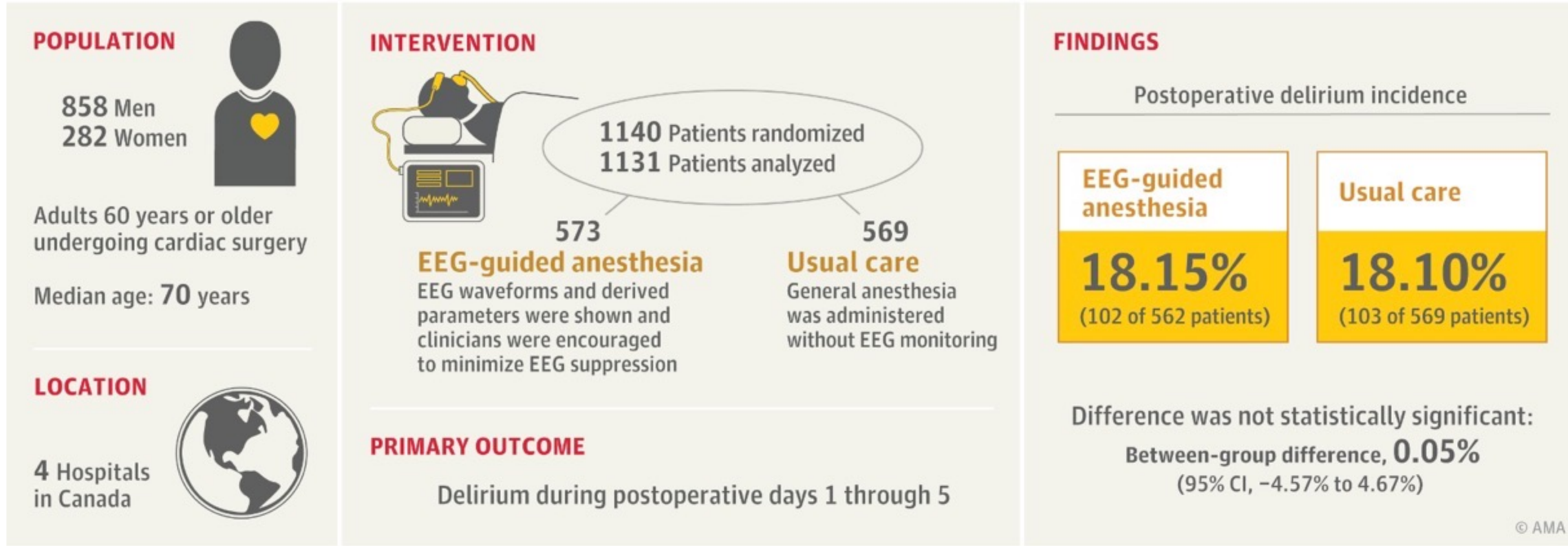
術中の体動はEEGガイド下管理群が多かった  
重度の合併症, 死亡率 に差はなし

# Sensitivity Analysis

Outcome	EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
Sensitivity analyses in relation to the primary outcome, No./total No. (%)				
Missing delirium assessments assumed positive <sup>m</sup>	107/567 (18.87)	106/572 (18.53)	0.34 (-0.04 to 0.05)	.94
Missing delirium assessments assumed negative <sup>m</sup>	102/567 (17.99)	103/572 (18.01)	-0.02 (-0.05 to 0.5)	>.99
Excluding quartile of patients with highest MAC <sup>m</sup>	72/407 (17.7)	103/569 (18.1)	-0.41 (-5.35 to 4.71)	.94
Excluding quartile of patients with most electroencephalogram (EEG) suppression time <sup>n</sup>	59/420 (14.1)	103/569 (18.1)	-4.05 (-8.71 to 0.79)	>.99
Delirium incidence per treatment received <sup>o</sup>	102/561 (18.18)	103/570 (18.07)	0.11 (-4.51 to 4.74)	>.99

感度分析でも 術後のせん妄の割合に有意差はなし

# 本論文のまとめ



人工心肺を用いた心臓外科手術において  
脳波ガイド下にsuppressionを抑制しても 術後せん妄は減少しない

# 目次

01

Introduction

02

Methods

03

Results

04

**Discussion**

# 先行研究との比較

本研究と結果が **不一致**

## CODA試験

P	2時間以上の大手術を受けた高齢患者 n=921
I	BISガイド下 (BIS40-60) 麻酔 n=462
C	標準麻酔 n=459
O	術後3ヶ月の認知機能障害 <b>有意差あり</b>

	BIS Group	Routine Care Group	Odds Ratio (95% CI)	P
Cognitive failure questionnaire at 3 mo after surgery				
No./total no. (%)	29/412 (7.0%)	31/423 (7.3%)	0.95 (0.41-1.98)	0.14
Delirium				
No./total no. (%)	70/450 (15.6%)	109/452 (24.1%)	0.58 (0.41-0.80)	0.01

J Neurosurg Anesthesiol. 2013 Jan;25(1):33-42. PMID: 23027226.

## BALANCED試験

P	大腿骨手術を受けた高齢患者 3カ国 n=547
I	浅麻酔 (BIS : 50) n=269
C	深麻酔 (BIS : 35) n=278
O	術後5日間までのせん妄の発生率 <b>有意差あり</b>

	BIS 50 (n=253)	BIS 35 (n=262)	Odds ratio (95% CI) or mean difference	P-value
Primary outcome				
Incidence of postoperative delirium	47 (19)	74 (28)	0.58 (0.38-0.88)	0.010
Number of assessments for delirium	2135	2157		
	Delirium (N=122)	No delirium (N=393)	Odds ratio (95% CI) or P-value	
Time with SR >0 (min)	7 (0-28) (n=47)	2 (0-10) (n=152)	P=0.028	

Br J Anaesth. 2021 Nov;127(5):704-712. PMID: 34465469

# 先行研究との比較

## CODA試験

P	2時間以上の大手術を受けた高齢患者	n=921
I	BIS誘導下 (BIS 40-60) 麻酔	n=462
C	標準麻酔	n=459
O	術後3ヶ月の認知機能障害	有意差あり

	BIS Group	Routine Care Group	P
Time average BIS values‡	53.2 ± 8.9	38.6 ± 6.5	<0.001
Median (interquartile range)	53 (48-57)	36 (31-49)	
Time when BIS < 40 (min)‡	7.2 ± 7.8	22.8 ± 7.3	<0.001
Median (interquartile range)	6.9 (4.4-9.8)	25.7 (7.7-55.8)	

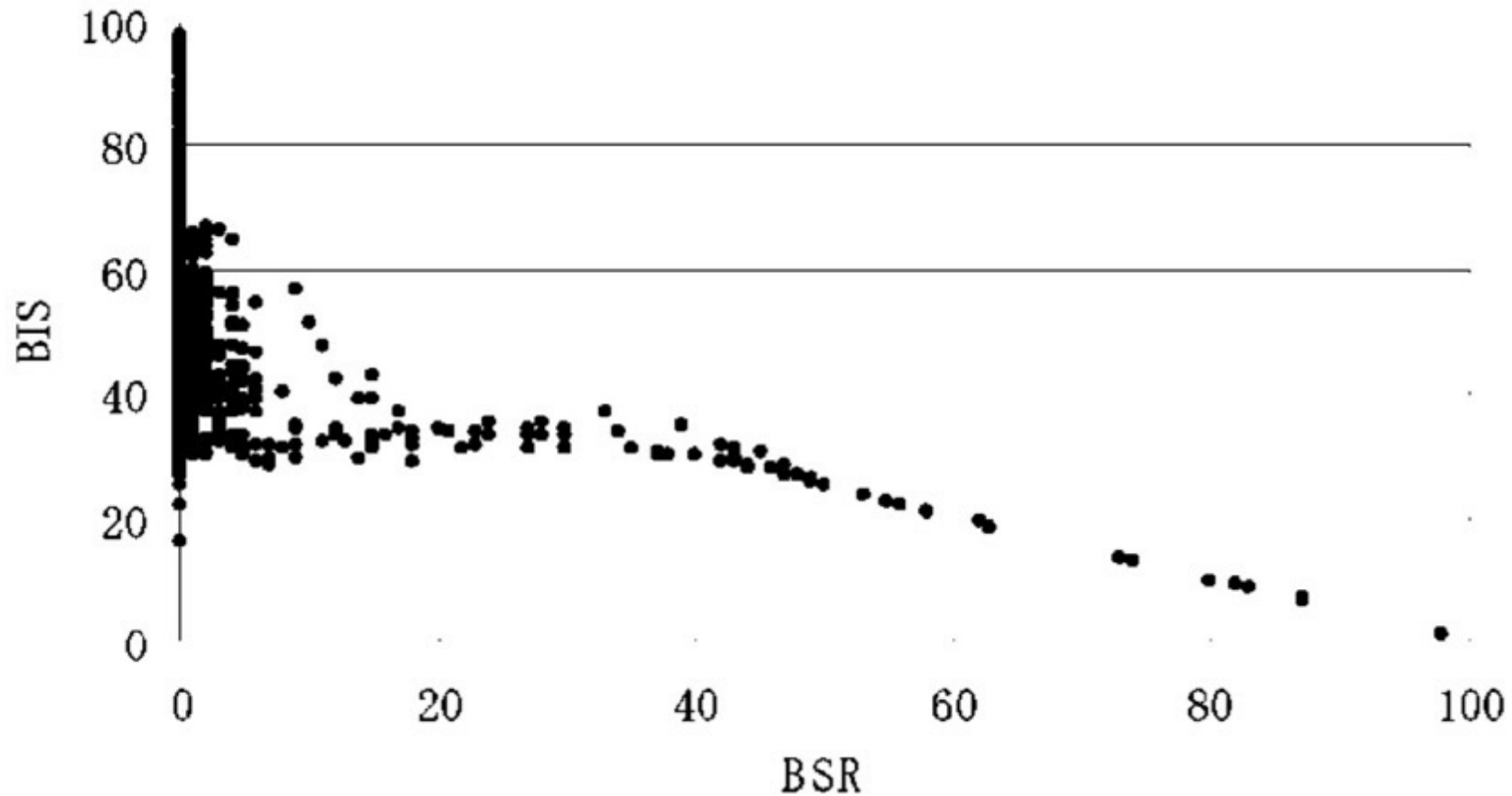
対照群(深麻酔) が両者とも  
 共通してBIS値**35程度**で管理  
 ⇨ 有意差が出た可能性

## BALANCED試験

P	大腿骨手術を受けた高齢患者 3カ国	n=547
I	浅麻酔 (BIS : 50)	n=269
C	深麻酔 (BIS : 35)	n=278
O	術後5日間までのせん妄の発生率	有意差あり

	BIS 50 (n=253)	BIS 35 (n=262)	Odds ratio (95% CI) or mean difference	P-value
<b>Primary outcome</b>				
Incidence of postoperative delirium	47 (19)	74 (28)	0.58 (0.38–0.88)	0.010
Number of assessments for delirium	2135	2157		
	<b>Delirium (N=122)</b>	<b>No delirium (N=393)</b>	<b>Odds ratio (95% CI) or P-value</b>	
Time with SR >0 (min)	7 (0–28) (n=47)	2 (0–10) (n=152)	P=0.028	

# BIS<40で、BIS値とBSRは逆相関となる





# 先行研究との比較

## CODA試験

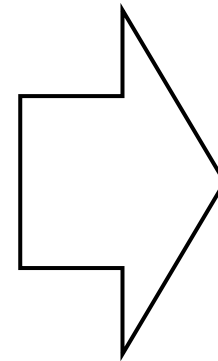
P	2時間以上の大手術を受けた高齢患者 n=921
I	BIS誘導下 (BIS 40-60) 麻酔 n=462
C	標準麻酔 n=459
O	術後3ヶ月の認知機能障害 <b>有意差あり</b>

## BALANCED試験

P	大腿骨手術を受けた高齢患者 3カ国 n=547
I	浅麻酔 (BIS : 50) n=269
C	深麻酔 (BIS : 35) n=278
O	術後5日間までのせん妄の発生率 <b>有意差あり</b>

## 本研究

P	人工心肺を用いた心臓外科手術患者 (≥60歳)
I	EEGガイド下でsuppressionを最小限にした全身麻酔
C	通常の全身麻酔
O	術後1~5日に生じたせん妄の発生率



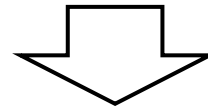
対象：**非心臓手術**  
介入方法：**BISの値** を調整

対象：**心臓手術**  
介入方法：**suppression** を調整

# 本研究のstrength

## ENGAGE試験

P	大手術を受けた高齢患者 n=1232 米国 単施設
I	脳波ガイド下全身麻酔 n=614
C	標準の全身麻酔 n=618
O	術後5日目までのせん妄の発症率



## 本研究

- 多施設研究である
- 脳波モニターは異なる 3 種類を使用
  - ⇒ デバイスによるアウトカムへの影響はない
- 麻酔管理は各施設で異なり, suppressionの時間や吸入麻酔濃度が大きく異なった
  - ⇒ にもかかわらず, せん妄の発症率に施設間差はなし

# 本研究のstrength

ENGAGE試験では、EEGガイド群では麻酔濃度が11%減少し、  
suppressionの時間は46%減少

本試験では、それぞれ17.5%と66%の減少となり、  
EEGガイドが麻酔管理にさらに大きな影響を与えたことが示唆された。

# Limitation①

介入の強度は適切であったか？

Measures	EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>
術中のパラメータ(中央値)			
suppressionの時間 (分) *	4.04 (0.66 to 16.71) 66% ↓	11.74 (2.15 to 36.89)	-7.70 (-10.61 to -4.67)
SR > 1%の累積時間 (分)	25.0 (6.0 to 71.0)	60.0 (15.0 to 123.0)	-35.0 (-45.0 to -25.0)
揮発性麻酔薬の濃度 (MAC)	0.66 (0.45 to 0.90) 17.5% ↓	0.80 (0.59 to 0.95)	-0.14 (-0.15 to -0.13)

もっと差が大きくなれば結果が異なった可能性？？

# Limitation①

BALANCED試験 術後せん妄: 有意差あり

SR > 1 の時間の群間差

	Delirium (N=122)	No delirium (N=393)	Odds ratio (95% CI) or P-value
SR>0の累積時間(分)	7 (0-28) (n=47)	2 (0-10) (n=152)	P=0.028

5分

ENGAGE試験 術後せん妄: 有意差なし

Measure	Median (IQR)		Difference (95% CI) <sup>a</sup>
	Guided	Usual Care	
BIS<40の累積時間(分)	32 (9 to 81)	60 (19 to 132)	-28 (-38.0 to -18.0)
SR > 1 の累積時間(分)	7 (1 to 23)	13 (2 to 58)	-6 (-9.9 to -2.1)

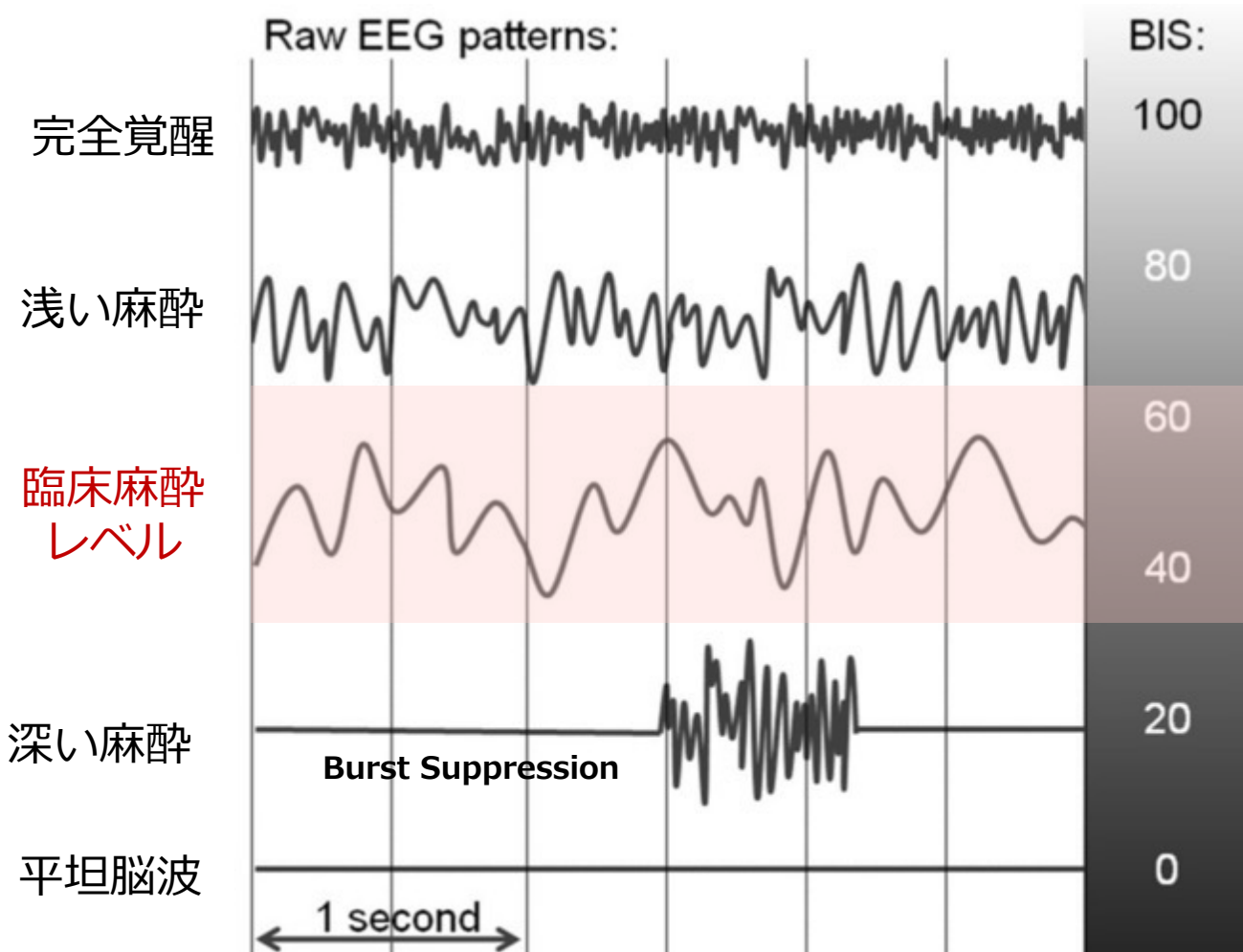
6分

本研究 術後せん妄: 有意差なし

Measures	EEG guided (n = 567)	Usual care (n = 573)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>
SR > 1%の累積時間 (分)	25.0 (6.0 to 71.0)	60.0 (15.0 to 123.0)	-35.0 (-45.0 to -25.0)

35分

# BIS値 or suppressionをモニター？



“suppressionを抑制すること”

≠

深麻酔の回避

# Limitation②

outcomeの評価方法 は適切であったか？

本研究

Outcome	EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
Prespecified primary outcome, No./total No. (%)				
Delirium incidence on postoperative day 1-5 <sup>b</sup>	102/562 (18.15)	103/569 (18.10)	0.05 (-4.57 to 4.67)	>.99

先行研究	Dexmedetomidine (n=398)		Placebo (n=396)		Relative risk*†	p value†
	Missing	Incidence	Missing	Incidence		
Primary						
Delirium	9	67 (17%)	9	46 (12%)	1.48 (0.99-2.23)	0.026

Variable	DEX (N=205)	Placebo (N=203)	Odds ratio (95% CI)	P
先行研究 In-hospital POD, n/N (%)*	31/177 (18)	33/172 (19)	0.89 (0.52; 1.54)	0.687
Missing data, N	28	31		

心臓外科手術患者の術後せん妄発症率は既報とほぼ同等

⇒ 評価方法は、“適切”と評価

# Limitation③

サンプルサイズは十分であったか？

## Sample Size Calculation

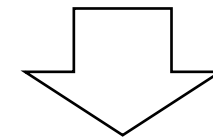
- 中国, アメリカのRCT (2007-2009), (2009-2010) のデータを参考に  
術後せん妄の発生率: 対照群(25%) → 介入群(17%) と仮定

J Neurosurg Anesthesiol. 2013 Jan;25(1):33-42. PMID: 23027226  
Anesth Analg. 2014 Apr;118(4):809-17. PMID: 4012920

- α-エラー 0.05、power 90%、両側検定
- 以上の条件で、Sample sizeを1132人と計算
- 欠損データによる検出力の減少を考慮し、1200人へ変更

EEG guided (n = 562)	Usual care (n = 569)	Difference (95% CI) <sup>a</sup>	P value
102/562 (18.15)	103/569 (18.10)	0.05 (-4.57 to 4.67)	>.99

事前に計算したサンプルサイズとほぼ同等  
しかし、アウトカムの発生率が少なかった



18→14% ⇨ 2700人  
18→16% ⇨ 11000人 が必要



# 内的妥当性

研究デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検
選択バイアス	コンピュータで無作為に割り付け
割付の隠蔽化	封筒法
マスキング	麻酔担当医,統計学者は非盲検
ベースラインは同等か	両群に差なし
アウトカムデータ	問題なし
サンプルサイズ計算	症例数は十分 イベント発生率は低かった
意図した集団か	問題なし
目的としたアウトカムか	評価方法は妥当

# 外的妥当性

- 比較的最近（2016–2022年）の研究
- 主に白人を対象としており、アジア人への結果が異なるかは不明
- 心臓外科手術における麻酔方法（鎮静薬）は施設や麻酔科医によってさまざま
- 本研究に参加した麻酔科医は、事前に脳波判読トレーニングコースを受講している
- せん妄評価方法は、国際的に用いられているスケールであるので、アウトカムの変義は概ね問題なし

まとめ

# 私見

- 深麻酔の回避は、術中のBIS値を常に適正範囲に維持することが重要.
- 心臓外科手術においては、人工心肺中の低体温管理によって脳の酸素代謝が高度に抑制され、burst suppressionを誘発する  
⇒麻酔濃度の調整のみで、suppressionを回避しきれない.
- どのような脳波波形が術後せん妄と関連があるか、またBISモニターで容易に判読できる所見であるのか、さらなる検討が必要.