

Journal club

生食投与とAKI
SPLIT Study

2015/12/22

東京ベイ・浦安市川医療センター

集中治療科

PGY4 峯田 健司

本日の論文

Research

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit The SPLIT Randomized Clinical Trial

Paul Young, FCICM; Michael Bailey, PhD; Richard Beasley, DSc; Seton Henderson, FCICM; Diane Mackle, MN; Colin McArthur, FCICM; Shay McGuinness, FANZCA; Jan Mehrtens, RN; John Myburgh, PhD; Alex Psirides, FCICM; Sumeet Reddy, MBChB; Rinaldo Bellomo, FCICM; for the SPLIT Investigators and the ANZICS CTG

背景

生食は注意

	血漿	4% アルブミン	HES 6% 130/0.4	生食	乳酸 リンゲル
浸透圧	291	250	308	308	281
Na	131-145	148	154	154	130
K	4.5-5.0				4.0
Ca	2.2-2.6				2.7
Mg	0.8-1.0				
Cl	94-111	128	154	154	109
乳酸	1-2				28

生理食塩水は血漿に比べて高いClを含有する。

ICU患者は自由水を失いやすく、高クロール血症をきたしやすい傾向にある。

動物実験では

- 神経を処理された犬の腎血管内にClを含む溶液を灌流させると腎血管収縮
緻密斑でClを感知⇒メサンギウム細胞の収縮⇒GFR低下

J Clin Invest 1983,71:726-735

- トロンボキサンがClによる腎血管収縮に影響を与える

Am J Physiol 1989,256:152-157

- Clは腎血管収縮物質の反応性を上げる作用

Br J Pharmacol 1993,108:106-110

Clは腎血流にさまざまな経路で影響を与えることが指摘されていた

CIが生体に及ぼす影響

- CI大量投与時の高CI性アシドーシスによる低血圧

Chest 2004 ; 125 : 243-8

- 敗血症病態における炎症性メディエータ産生亢進

Chest 2006 ; 130 : 962-7

- 腹部臓器血流の低下

Anesth Analg 2001 ; 93 : 811-6

- 凝固機能延長作用

Anesth Analg 2001 ; 93 : 817-22

→腎に与える影響は？

CIによる腎血管収縮で糸球体濾過率の低下

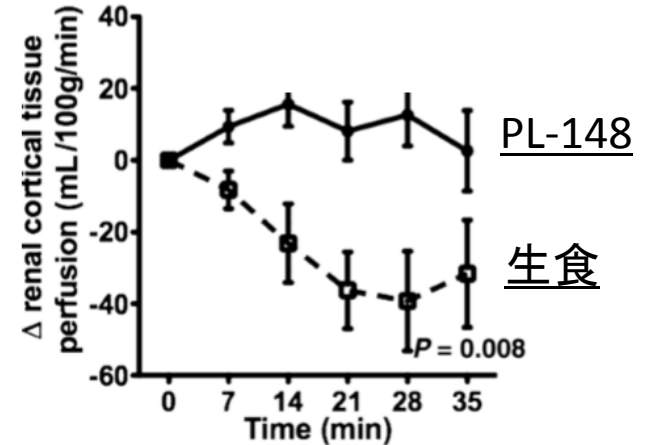
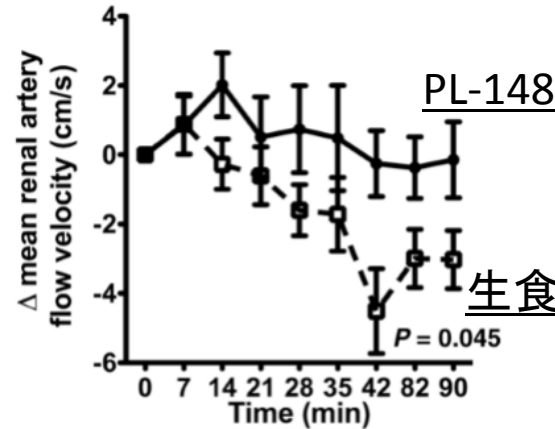
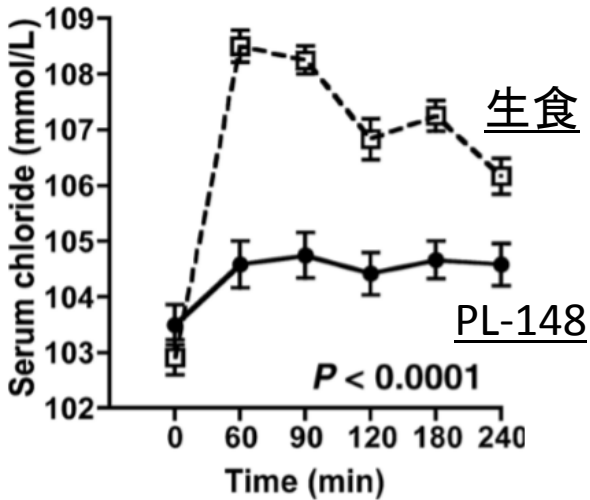
A Randomized, Controlled, Double-Blind Crossover Study on the Effects of 2-L Infusions of 0.9% Saline and Plasma-Lyte[®] 148 on Renal Blood Flow Velocity and Renal Cortical Tissue Perfusion in Healthy Volunteers

Abeed H. Chowdhury, BSc, MRCS, Eleanor F. Cox, PhD,† Susan T. Francis, PhD,† and Dileep N. Lobo, DM, FRCS, FACS**

Ann Surg 2012 ; 256 : 18-24

- 12人の健康な男性に2Lの生理食塩水またはPL-148(晶質液)を1時間で投与
- 投与開始から240分間で60分毎の採血、90分間で7分毎にMRIを施行
- 血清CI値、腎動脈の流速、腎皮質灌流を測定

結果



血清Cl値:

生食投与群ではPL-148群より有意にCl値が高い

腎動脈の流速変化:

生食投与群は14分から低下を認め、90分後もベースラインよりも低値
両群間に有意差あり

腎皮質の灌流:

生食群で著明な低下を認め、28分後にピークまで低下
両群間に有意差あり

生食群では著名な高Cl血症を認め持続し、腎動脈流速および腎皮質灌流は生食群で有意差をもって低下していた

- 輸液に含まれるClがAKIの原因になるのでは？



- ICU患者にCl制限を行い、腎への効果を検討するというstudyはこれまでになかった
- ここ数年で複数の観察研究が報告

①腎機能を一次アウトカムとした報告

Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults

Nor'azim Mohd Yunos, MD; Rinaldo Bellomo, MD, FCICM; Colin Hegarty, BSc; David Story, MD; Lisa Ho, MClInPharm; Michael Bailey, PhD

JAMA 2012 ; 308 : 1566-72

- Clを多く含む輸液(Ns,ゼラチン,4%アルブミン)の使用を制限し、Cl投与量を制限するとAKI発生にどのような影響があるかを調べた研究
- 前向き、Open-label、単施設研究(オーストラリアのICU22床+救急部)
- コントロール群(2008年2月~8月):標準的治療を施した760人
- Cl制限群(2009年2月~8月):Clが多い輸液(生食、ゼラチン、4%アルブミン)を原則禁止としてClが少ない輸液(ハルトマン、PL-148、20%アルブミン)を投与した773人
- Primary outcome:ベースラインからのCr上昇、AKI発症率(RIFLE分類)
- Secondary outcome:RRT導入率、ICU滞在期間、入院期間、生存率

ベースラインからのCr値の上昇 :

コントロール群vs CI制限群

⇒0.25mg/dL vs 0.16mg/dL (p=0.03)⇒有意差あり

AKI発症率(RIFLE分類) :

Table 3. Incidence of Acute Kidney Injury Stratified by Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage (RIFLE) Serum Creatinine Criteria

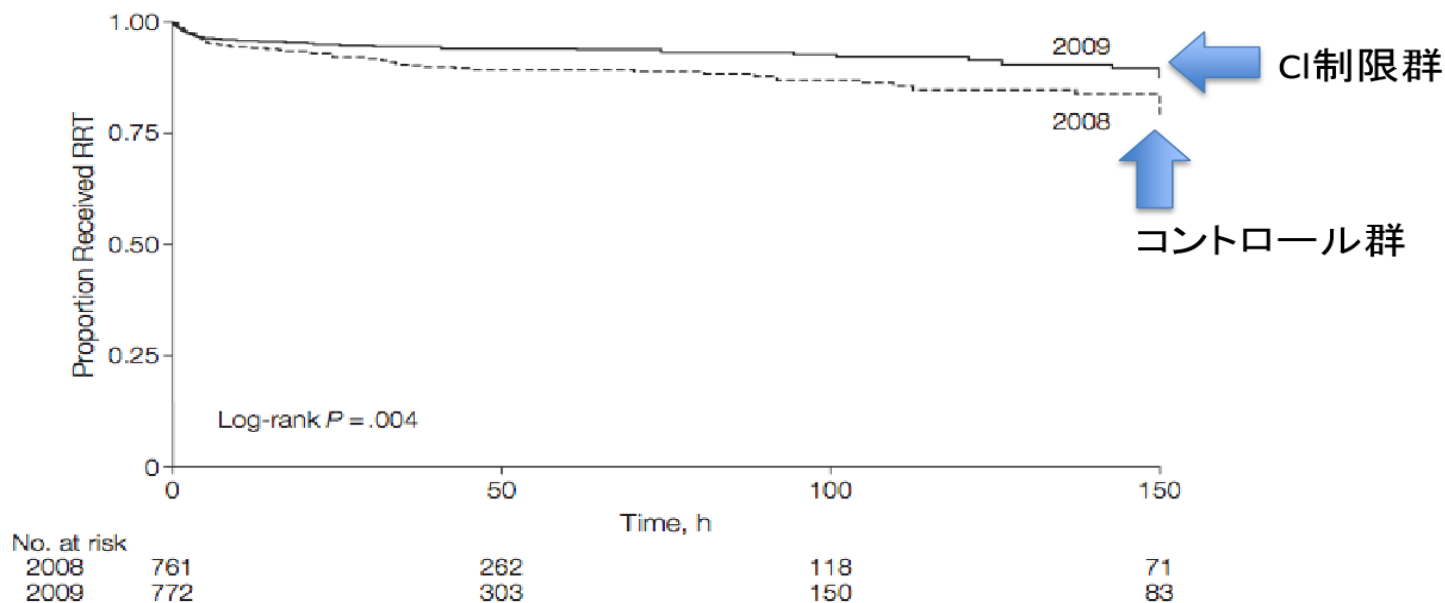
RIFLE class	No. (%) [95% CI] of Patients ^a		P Value
	Control Period (n = 760)	Intervention Period (n = 773)	
Risk	71 (9.0) [7.2-11.0]	57 (7.4) [5.5-9.0]	.16
Injury	48 (6.3) [4.5-8.1]	23 (3.0) [1.8-4.2]	.002
Failure	57 (7.5) [5.6-9.0]	42 (5.4) [3.8-7.1]	.10
Injury and failure	105 (14) [11-16]	65 (8.4) [6.4-10.0]	<.001

RIFLE class injury & failure患者数に有意差あり

(14% vs 8.4% p<0.01)

RRT導入率:

Figure 2. Renal Replacement Therapy (RRT) in the Intensive Care Unit (ICU)



コントロール群とCI制限群で、**RRT使用頻度に有意差あり**
(95%CI,0.35-0.76;P=0.04)

ICUでの死亡 65人vs59人 (P=0.42)

院内死亡 112人vs102人 (P=0.44)

ICU滞在日数 42.9hr vs 42.8hr (P=0.52)

入院日数 11days vs 11days (P=0.52)

→有意差なし

②死亡率をアウトカムにした報告

HYPERCHLOREMIA AFTER NONCARDIAC SURGERY IS INDEPENDENTLY ASSOCIATED WITH INCREASED MORBIDITY AND MORTALITY: A PROPENSITY-MATCHED COHORT STUDY.

Authors: McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS

Anesth Analg. 2013 Aug;117(2):412-21

- 周術期非心臓外科患者22851例において術後高クロール患者(血清CL110mmol/L)と患者予後に関してプロペンシティスコアマッチングの手法を用いて報告
- 高クロール患者で術後30日死亡率が有意に高く(3.0% vs 1.9%, $p<0.01$)、入院期間が優位に長く(7.0日 vs 6.3日, $p<0.01$)、RIFLE分類で診断されたAKI発症頻度はRISKのカテゴリーのみ優位な上昇認めた(12.9% vs 9.2%, $p<0.01$)
- 術後肺水腫、肺塞栓症、心筋虚血、心筋梗塞、心房細動、脳虚血の発症は優位差なし
- 多変量解析の結果、術後高クロール血症の存在は30日死亡リスクにおける独立危険因子

- これらは観察研究で、RCTではないが高クロール血症による患者予後への悪影響を臨床患者において大規模に調査
- 研究を進めるため、ANZICSで多施設大規模二重盲検RCTである**SPLIT study** (0.9% Saline vs Plasma-Lyte 148 for ICU fluid Therapy trial)が行われた

本日の論文

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit The SPLIT Randomized Clinical Trial

Paul Young, FCICM; Michael Bailey, PhD; Richard Beasley, DSc; Seton Henderson, FCICM; Diane Mackle, MN; Colin McArthur, FCICM; Shay McGuinness, FANZCA; Jan Mehrrens, RN; John Myburgh, PhD; Alex Psirides, FCICM; Sumeet Reddy, MBChB; Rinaldo Bellomo, FCICM; for the SPLIT Investigators and the ANZICS CTG

論文のPICO

Patient:

ICUに入室し、晶質液輸液療法が必要であった全患者

Intervention:

生理食塩水

Comparison:

PL-148(緩衝晶質液)

Outcomes:

急性腎障害(定義:Crがベースの2倍以上 or $Cr \geq 4.0$)

研究デザイン

- 二重盲検、クラスター無作為、二重クロスオーバー試験
- 2014年4月～2014年10月、ニュージーランドの4つのICUで施行
- 3つのICUは成人、小児を含む内科外科混合ICUで、残り1つのICUは胸部心臓血管外科患者が多かった
- 全28週を7週ずつ4ブロックに分けて、2つの施設は「fluid A」とだけ書かれた試薬を与えて、他の2つの施設にはもう一方の試薬（「fluid B」）を渡し、7週間ごとに入れ替え

Exclusion criteria

- 末期腎不全でICU入室時にRRTを有する
- 6時間以内にRRTが必要と推測される
- 臓器提供者
- 緩和ケアの患者

本研究で使用された輸液

Table 1. Composition of study fluids

Electrolyte	Concentration (mEq/L)	
	Buffered crystalloid solution ^a	0.9% Saline
Sodium	140	154
<u>Chloride</u>	98	154
Acetate	27	0
Gluconate	23	0
Potassium	5	0
Magnesium	3	0

- ニュージーランドで一般的に使用される晶質液はハルトマン、PL-148の2種類があるがハルトマンはCl含有が多いためPL-148を使用
- 患者がブロックをまたいだ時はそれまで使用していた試薬を継続
- 輸液の流速と頻度は臨床治療医が決定
- 臨床治療医が必要と判断したら、open labelとしてPL-148、生食を使用できる。

アウトカム

- 1次エンドポイント

AKI発症の割合(RIFLE分類でInjury以上→血清クレアチニンレベルが2倍以上の上昇、または血清クレアチニンレベルが0.5 mg/dL以上の上昇を伴いかつ4.0mg/dL以上と定義)の患者の比率

RIFLE分類

	GFRによる診断	尿流量による診断
リスク (R) Risk	血清クレアチニン値×1.5< もしくは GFR 低下>25 %	尿流量<0.5 ml/kg/hr×6 hr
障害 (I) Injury	<u>血清クレアチニン値×2<</u> もしくは GFR 低下>50 %	尿流量<0.5 ml/kg/hr×12 hr
機能不全 (F) Failure	血清クレアチニン値×3< もしくは GFR 低下>75 %, もしくは <u>血清クレアチニン値≥4 mg/dl で 0.5 mg/dl の急性上昇を伴う</u>	尿流量<0.3 ml/kg/hr×24 hr 無尿×12 hr (Anuria×12 hrs)
腎機能喪失 (L) Loss	4 週以上持続する急性腎不全	
末期腎不全 (E)	3 カ月以上回復しない腎不全	

End-stage renal failure

臨床透析 vol24 No.7 2008 145・925より抜粋

- RIFLE分類を基盤とした新たな定義とステージ分類が提唱されAKIN分類
- RIFLE分類とAKIN分類の統合および適切にAKIを診断できる基準の必要性
- KDIGOのAKI分類

KDIGOのAKI分類

Stage	血清クレアチニン値	尿量
1	基礎値から1.5-1.9倍の上昇 もしくは 0.3mg/dl以上の上昇	0.5 ml/kg/時間未満が6-12時間持続
2	基礎値から2.0-2.9倍の上昇	0.5 ml/kg/時間未満が12時間以上持続
3	基礎値から3.0倍以上の上昇 or 4.0mg/d以上の上昇 or RRT施行 or 18歳未満ではeGFRが 35ml/min/1.37m ² 未満への低下	0.3 ml/kg/時間未満が24時間以上持続 or 12時間以上の無尿

アウトカム

- 2次エンドポイント

RIELE分類(Risk、Injury、Failure、Loss、End-stage renal failure)

KDIGO stage(1、2、3)

RRT使用率、適応条件となる所見(乏尿、血清K $>$ 6.5mEq/L、pH $<$ 7.20、血清BUN $>$ 70、血清Cr $>$ 3.39、臓器浮腫、その他)

クレアチニン上昇率

ICU在室日数(日)、入院日数(日)、呼吸器装着期間(時間)、呼吸器使用率、ICU再入室率

ICU死亡率、院内死亡率

サブグループ解析

Primary outcomeと院内死亡率に関して下記の5つのサブグループ解析を行った。

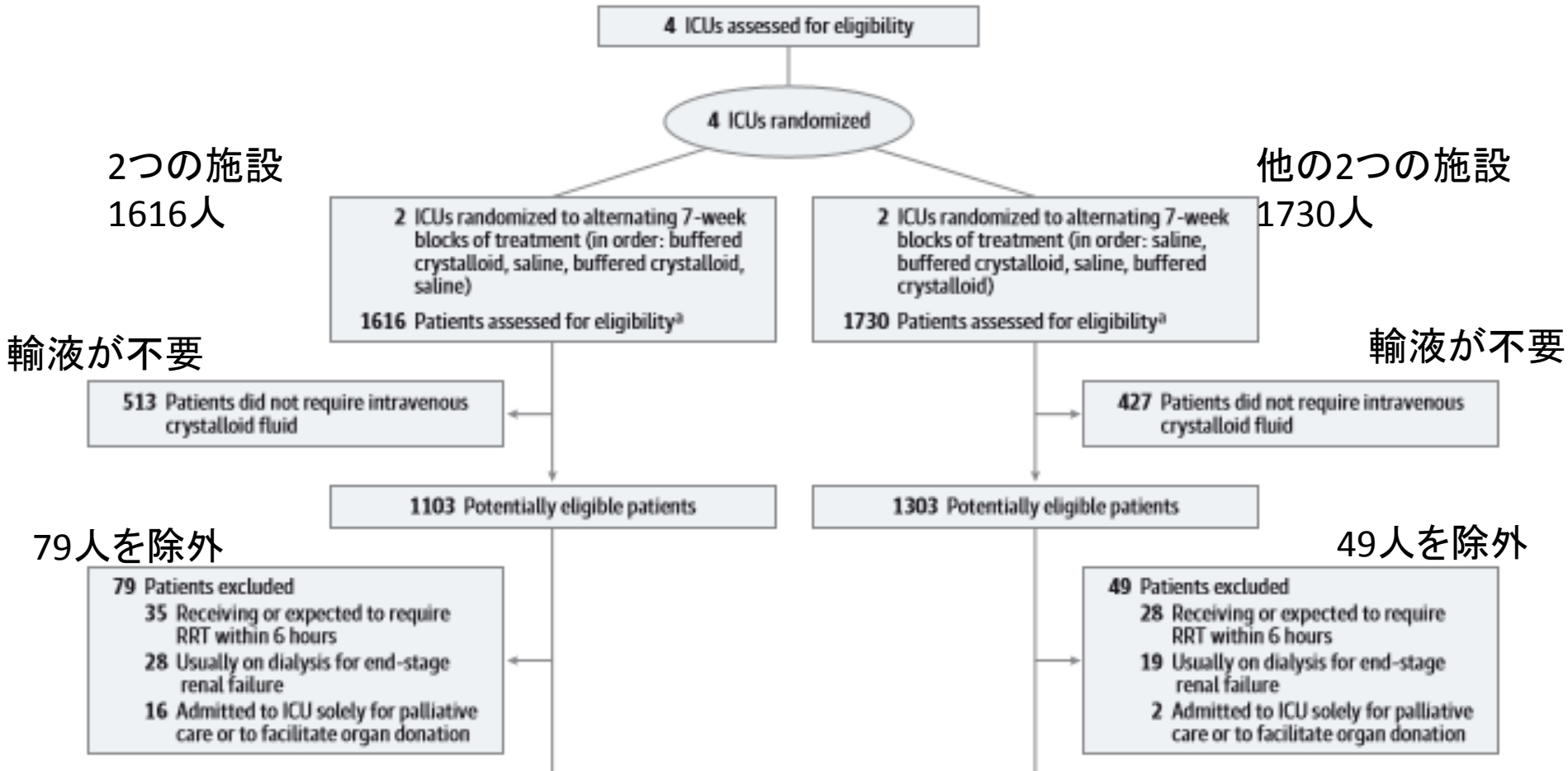
- 敗血症
- 外傷(TBI:Traumatic Brain Injuryなし)
- 外傷(TBIあり)
- 心臓外科手術
- APACHE II 25点以上の患者

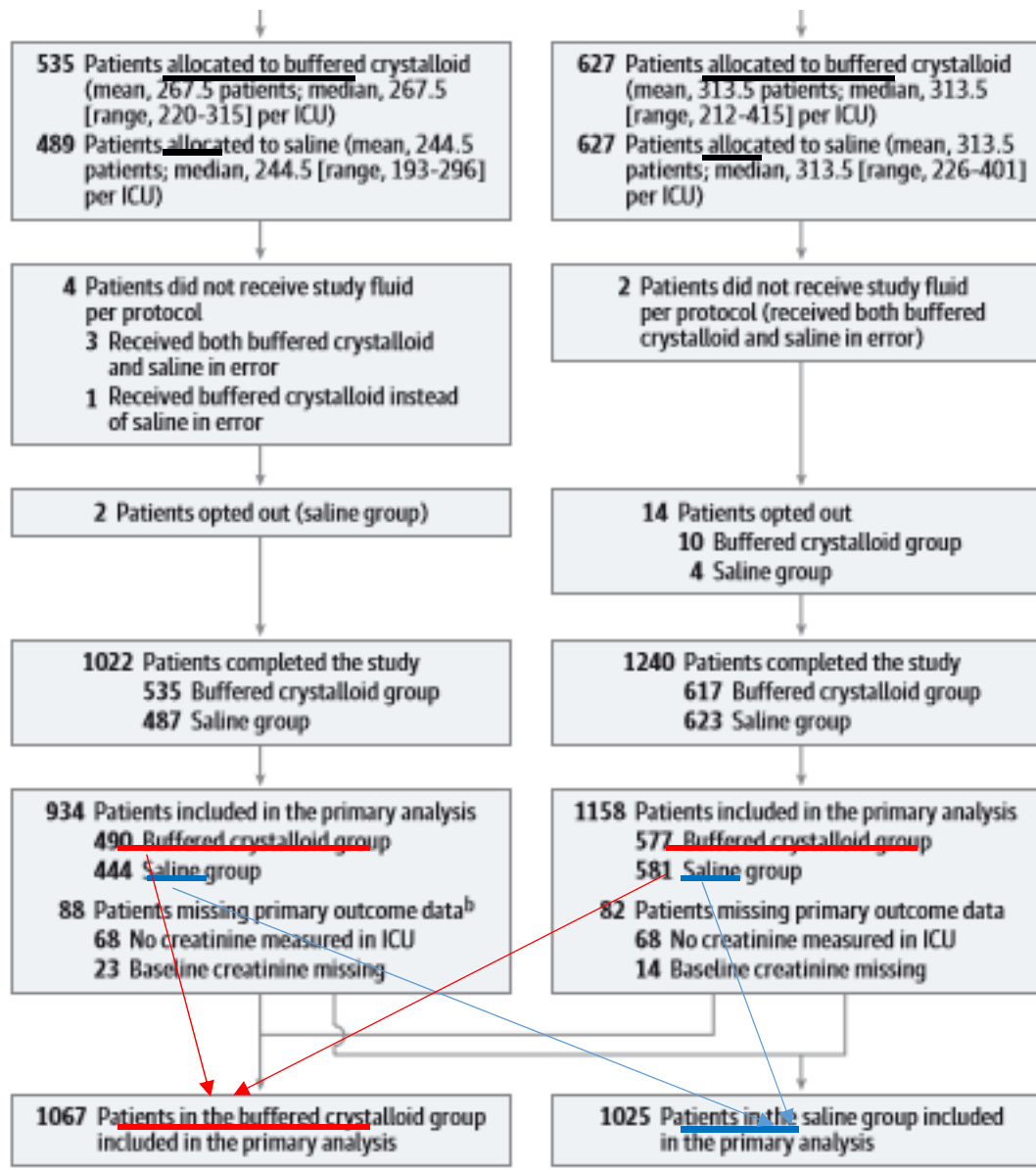
統計解析

- 期間を特定したため事前にサンプルサイズ計算は行われていない
- 分析はIntention-to-treat解析
- 研究終了後、参加したすべての臨床治療医に「fluid Aが生食、緩衝晶質液のいずれだと思うか」という質問をし、modified Wald methodにより95%信頼区間で算出

結果

Figure 1. Flow of Clusters and Participants Through the SPLIT Trial





1022人と1240人から、ICUでCreを測定していなかった、ベースラインのCreが不明(88人と82人)を除外

934人と1158人を
→**緩衝晶質液群**と**生食群**に振り分け

緩衝晶質液群
1067人

生食群
1025人

ICU indicates intensive care unit; RRT, renal replacement therapy; SPLIT, 0.9% Saline vs Plasma-Lyte 148 for Intensive Care Unit Fluid Therapy.

^a All patients admitted to 1 of the study ICUs during the 28 weeks of recruitment

were screened for study enrollment except for 2 patients who decided not to participate in the study prior to ICU admission.

^b Patients could have both types of missing data.

患者背景

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline

Characteristic	No. (%) Buffered Crystalloid (n = 1152)	Saline (n = 1110)
Age, mean (SD), y	60.10 (16.79)	60.95 (16.25)
Men	739 (64)	746 (67)
Weight, mean (SD), kg	80.4 (20.1)	80.7 (20.0)
Ethnicity		
New Zealand European	749 (65)	723 (65)
Maori	116 (10)	110 (10)
Pacific Island peoples	90 (8)	91 (8)
Other	197 (17)	186 (17)
Comorbidities		
Chronic respiratory disease	27 (2)	30 (3)
Chronic cardiovascular disease	12 (1)	23 (2)
Leukemia/myeloma	9 (1)	7 (1)
Immunosuppression by disease	17 (1)	12 (1)
Immunosuppression by therapy	46 (4)	50 (5)
Hepatic failure	5 (<1)	7 (1)
Cirrhosis	8 (1)	12 (1)
Lymphoma	14 (1)	5 (<1)
AIDS	1 (<1)	1 (<1)
Metastatic cancer	25 (2)	31 (3)
Source of admission to ICU		
Operating room	822 (71)	798 (72)
After elective surgery	650 (56)	642 (58)
After emergency surgery	172 (15)	156 (14)
Emergency department	168 (15)	148 (13)
Hospital floor	87 (8)	88 (8)
Another hospital (excluding from another ICU)	43 (4)	47 (4)
Another ICU	32 (3)	29 (3)

平均年齢60歳
2/3は男性

APACHE II は平均14点と比較的軽症

Operative admission diagnoses ^a	822 (71)	798 (72)	APACHE II score, mean (SD) ^b	14.1 (6.9)	14.1 (6.7)
Cardiovascular	560 (49)	548 (49)	Mechanical ventilation	768 (67)	731 (66)
Gastrointestinal	98 (9)	87 (8)	Serum creatinine, mg/dL		
Gynecological	6 (1)	11 (1)	Baseline (before illness), mean (SD)	0.98 (0.76)	0.99 (0.68)
Neurological	38 (3)	35 (3)	No. of patients	1133	1092
Musculoskeletal / skin	18 (2)	13 (1)	Most recent, mean (SD)	1.18 (1.00)	1.15 (1.15)
Renal	17 (1)	23 (2)	No. of patients	847	820
Respiratory	48 (4)	59 (5)	Time from ICU admission to first fluid, median (IQR), h	1.17 (0.22-3.80)	1.25 (0.17-3.50)
Trauma	17 (1)	7 (1)	Buffered Crystalloid and Saline Administration in the 24 h Before Enrollment		
Other postoperative	20 (2)	15 (1)	Buffered crystalloid		
Nonoperative admission diagnoses ^a	330 (29)	312 (28)	Fluid volume, median (IQR), mL	1200 (0-3000)	1000 (0-3000)
Respiratory	70 (6)	59 (5)	Proportion of patients who received fluid	726 (63)	675 (61)
Cardiovascular	54 (5)	52 (5)	Saline		
Neurological	47 (4)	50 (5)	Fluid volume, median (IQR), mL	0 (0-875)	0 (0-1000)
Sepsis	41 (4)	43 (4)	Proportion of patients who received fluid	343 (30)	351 (32)
Metabolic	40 (3)	23 (2)	Subgroups ^a		
Trauma	40 (3)	61 (5)	Sepsis	41 (4)	43 (4)
Gastrointestinal	18 (2)	12 (1)	Trauma	40 (3)	61 (5)
Renal	4 (<1)	0	Traumatic brain injury	25 (2)	32 (3)
Musculoskeletal/skin	1 (<1)	3 (<1)	Cardiac surgery	475 (41)	485 (44)
Hematological	0	1 (<1)	APACHE II score ≥25	95 (8)	87 (8)
Other medical diseases	15 (1)	8 (1)			

救急外来からの入室が1割強
一般床からの入室が1割弱

既にstudy開始前の時点で両群とも緩衝晶質液が約1L投与
試験薬は中央値で2000mlで、
大部分は初日に投与

術後患者が7割と多く、その中でも
予定手術患者が多くを占めていた
心外患者が多い

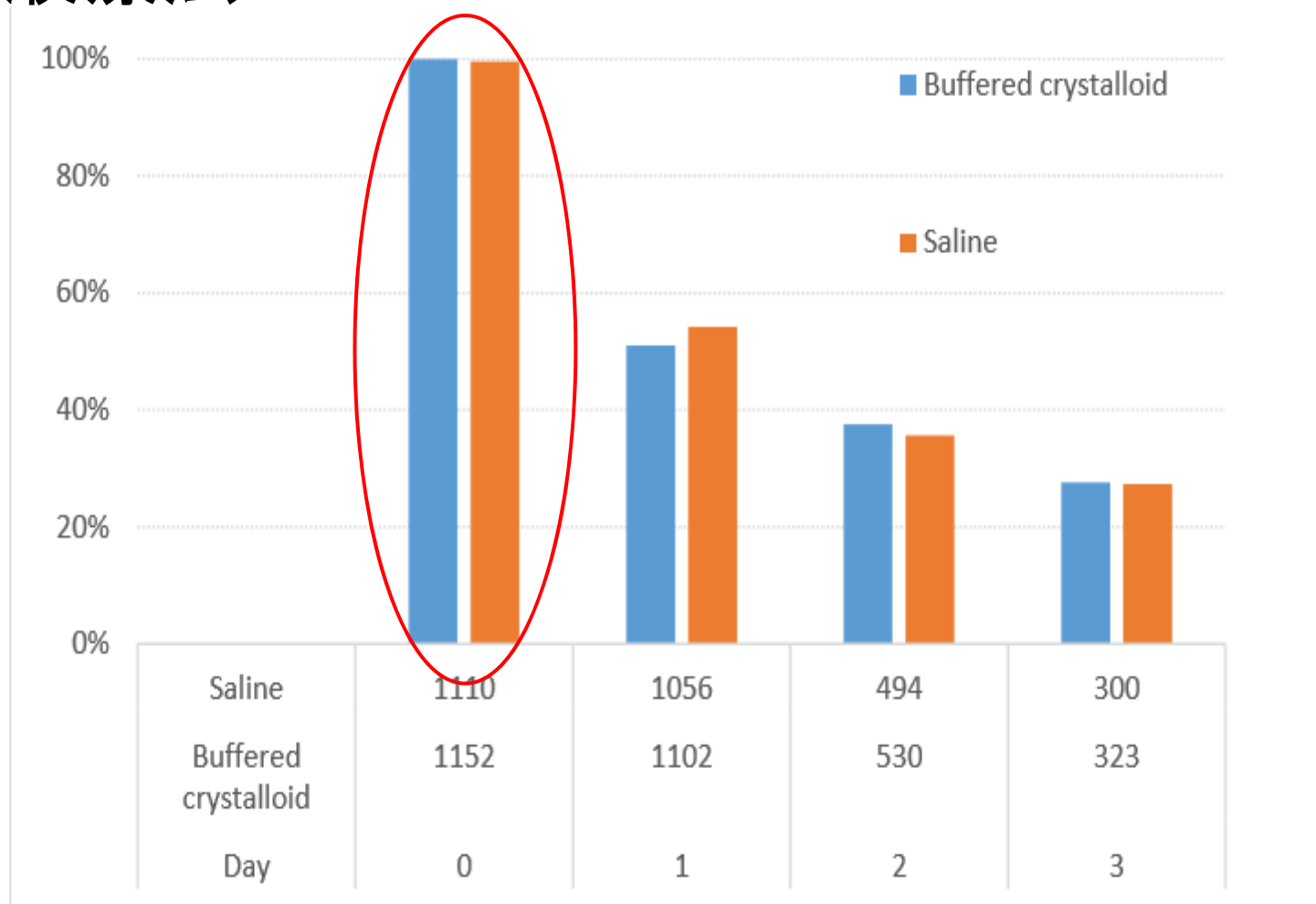
・二群間で有意差なし

eTable 2. Intravenous fluids and blood products administered in the 24 hours prior to enrollment

Fluid	Volume of fluid administered (mL) and proportion of patients receiving fluid— mean ± SD; median [IQR]; no. (%)	
	Buffered crystalloid group	Saline group
Plasma-Lyte 148 ®	1748 ± 1964; 1200 [0-3000]; 726 (63)	<u>1649 ± 1841; 1000 [0-3000];</u> 675 (61)
0.9% saline	551 ± 1157; 0 [0-875]; 343 (30)	549 ± 1098; 0 [0-1000]; 351 (32)
5% dextrose	47 ± 212; 0 [0-0]; 141 (12)	42 ± 196; 0 [0-0]; 124 (11)
Pediatric maintenance fluids ^a	0.1 ± 4; 0 [0-0]; 1 (0)	0.3 ± 7; 0 [0-0]; 2 (0)
Other crystalloids	385 ± 1155; 0 [0-0]; 181 (16)	361 ± 1081; 0 [0-0]; 189 (18)
4% albumin	41 ± 253; 0 [0-0]; 40 (3)	34 ± 254; 0 [0-0]; 31 (3)
20% albumin	20 ± 62; 0 [0-0]; 115 (10)	20 ± 83; 0 [0-0]; 98 (9)
Gelofusine ®	13 ± 137; 0 [0-0]; 17 (1)	7 ± 68; 0 [0-0]; 15 (1)
Voluven or Volulyte ®	1.7 ± 29; 0 [0-0]; 4 (0)	1.6 ± 34; 0 [0-0]; 3 (0)
Other colloids	0.3 ± 11; 0 [0-0]; 1 (0)	1.6 ± 53; 0 [0-0]; 1 (0)
Blood product		
Packed red cells	149 ± 703; 0 [0-0]; 165 (14)	122 ± 479; 0 [0-0]; 158 (14)
Fresh frozen plasma	91 ± 557; 0 [0-0]; 104 (9)	77 ± 355; 0 [0-0]; 93 (8)
Platelets	51 ± 224; 0 [0-0]; 103 (9)	43 ± 179; 0 [0-0]; 88 (8)
Cryoprecipitate	20 ± 132; 0 [0-0]; 66 (6)	17 ± 81; 0 [0-0]; 63 (6)

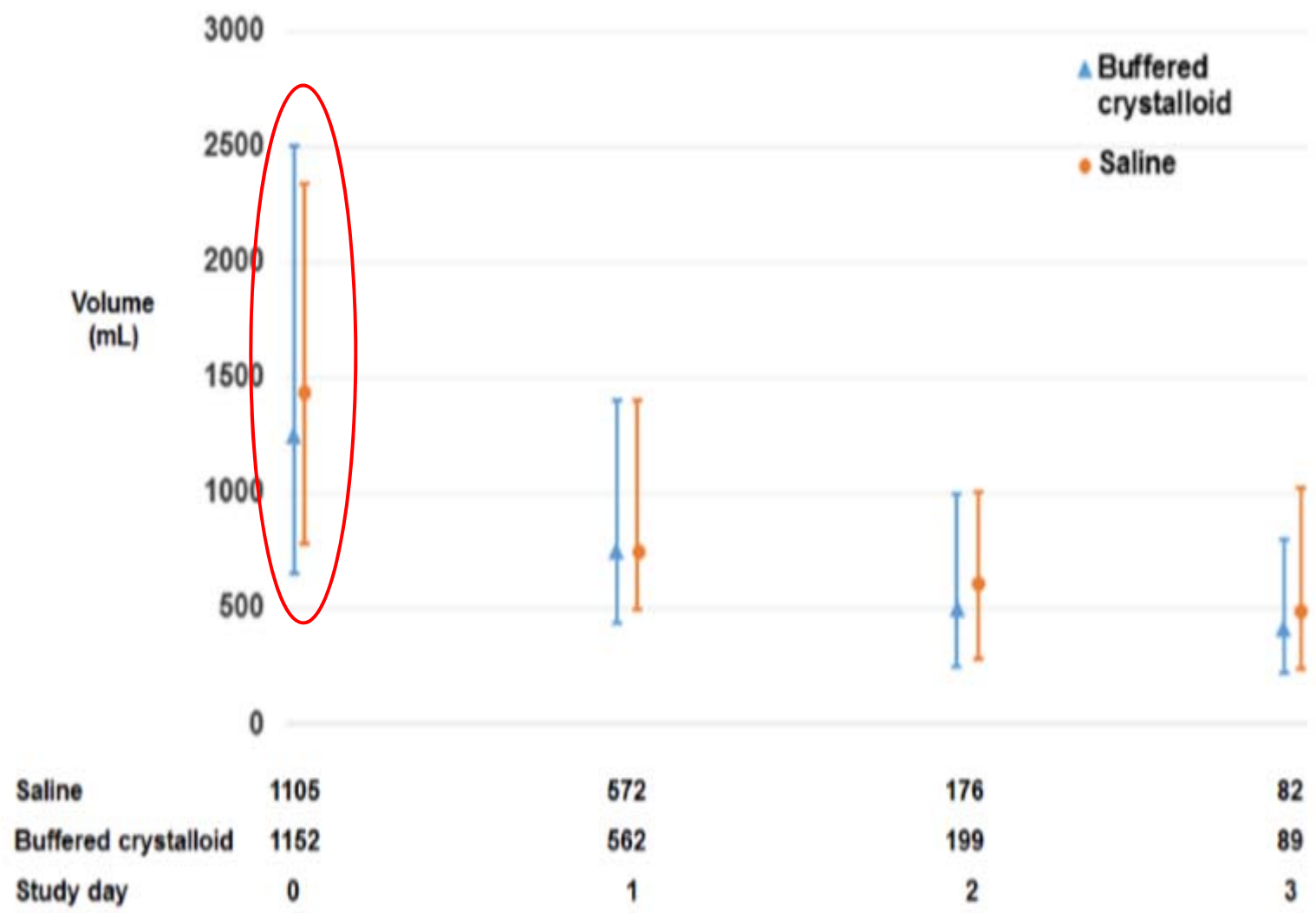
- Study開始前の24時間で投与された輸液と血液製剤。
- 二群間で優位差なし。生食群でも1000mlのPL-148が投与されている
- PL-148以外は両群ともほとんど投与されていない

輸液療法



eFigure 1: Percentage of patients who received study fluid by treatment group^a

両群とも輸液の大半は初日に投与



eFigure 2: Median [IQR] volume of fluid per day for those receiving study fluid^a

両群とも輸液の大半は初日に投与

eTable 3. Study fluids administered

Fluid	Volume of fluid administered (mL) and proportion of patients receiving fluid— mean \pm SD; median [IQR]; no. / total no. (%)	
	Buffered crystalloid group	Saline group
Plasma-Lyte 148 (study fluid)		
Day 0 ^a	<u>1711 \pm 1385; 1250 [650-2500]</u> 1152/1152 (100)	1 \pm 45; 0 [0-0] 1/1110 (0)
Day 1	554 \pm 1088; 40 [0-780] 562/1102 (51)	0 \pm 15; 0 [0-0] 1/1056 (1)
Day 2	285 \pm 606; 0 [0-320] 199/530 (38)	0 \pm 0; 0 [0-0] 0/494 (0)
Day 3	157 \pm 382; 0 [0-102] 89/323 (28)	0 \pm 0; 0 [0-0] 0/300 (0)
Day 4 to 90	1285 \pm 4590; 0 [0-850] 83/214 (39)	0 \pm 0; 0 [0-0] 0/197 (0)
Total	2655 \pm 3052; <u>2000 [1000-3500]</u>	1.8 \pm 60; 0 [0-0]
0.9% saline (study fluid)		
Day 0 ^a	0 \pm 0; 0 [0-0] 0/1152 (0)	<u>1694 \pm 1292; 1410 [750-2280]</u> 1105/1110 (100)
Day 1	0 \pm 1.5; 0 [0-0] 1/1152 (0)	564 \pm 890; 95 [0-875] 572/1056 (54)
Day 2	0 \pm 0; 0 [0-0] 0/530 (0)	295 \pm 609; 0 [0-440] 176/494 (36)
Day 3	0 \pm 0; 0 [0-0] 0/323 (0)	202 \pm 542; 0 [0-85] 82/300 (27)
Day 4 to 90	2 \pm 34; 0 [0-0] 1/214 (0)	777 \pm 1615; 0 [0-760] 85/197 (43)
Total	0.5 \pm 15; 0 [0-0]	2554 \pm 2120; <u>2000 [1000-3250]</u>

^a Day 0 is the day of enrollment

研究試薬(PL-148と生食)投与量
2群間で有意差なし、total2L投与

eTable 4. Non-study fluids administered

Volume of fluid administered (mL) and proportion of patients receiving fluid— mean ± SD; median (IQR); no. / total no. (%)

Fluid	Buffered crystalloid group	Saline group
Plasma-Lyte 148 (open label)		
Day 0 ^a	27 ± 205; 0 [0-0]; 24/1152 (2)	24 ± 216; 0 [0-0]; 24/1110 (2)
Day 1	17 ± 160; 0 [0-0]; 19/1102 (2)	25 ± 269; 0 [0-0]; 16/1056 (2)
Day 2	7 ± 104; 0 [0-0]; 4/530 (1)	12 ± 170; 0 [0-0]; 4/494 (1)
Day 3	14 ± 175; 0 [0-0]; 5/323 (2)	25 ± 209; 0 [0-0]; 5/300 (2)
Day 4 to 90	126 ± 1761; 0 [0-0]; 2/214 (1)	83 ± 523; 0 [0-0]; 9/197 (5)
0.9% saline (open label)		
Day 0 ^a	23 ± 221; 0 [0-0]; 24/1152 (2)	21 ± 158; 0 [0-0]; 34/1110 (3)
Day 1	14 ± 158; 0 [0-0]; 19/1102 (2)	11 ± 111; 0 [0-0]; 22/1058 (2)
Day 2	8 ± 69; 0 [0-0]; 10/530 (2)	17 ± 149; 0 [0-0]; 9/494 (2)
Day 3	8 ± 85; 0 [0-0]; 4/323 (1)	13 ± 150; 0 [0-0]; 5/300 (2)
Day 4 to 90	93 ± 764; 0 [0-0]; 8/214 (4)	37 ± 207; 0 [0-0]; 9/197 (5)
5% dextrose		
Day 0 ^a	146 ± 343; 0 [0-66]; 301/1152 (26)	141 ± 330; 0 [0-40]; 283/1110 (25)
Day 1	154 ± 371; 0 [0-0]; 274/1102 (25)	148 ± 365; 0 [0-0]; 249/1056 (24)
Day 2	103 ± 331; 0 [0-0]; 115/530 (22)	74 ± 243; 0 [0-0]; 89/494 (18)
Day 3	50 ± 214; 0 [0-0]; 42/323 (13)	48 ± 194; 0 [0-0]; 35/300 (12)
Other crystalloids^b		
Day 0 ^a	36 ± 196; 0 [0-0]; 66/1152 (6)	47 ± 302; 0 [0-0]; 65/1110 (6)
Day 1	56 ± 300; 0 [0-0]; 73/1102 (7)	65 ± 314; 0 [0-0]; 75/1056 (7)
Day 2	69 ± 412; 0 [0-0]; 45/530 (8)	89 ± 521; 0 [0-0]; 50/494 (10)
Day 3	87 ± 535; 0 [0-0]; 26/323 (8)	76 ± 588; 0 [0-0]; 26/300 (9)
4% albumin		
Day 0 ^a	135 ± 459; 0 [0-0]; 159/1152 (14)	113 ± 384; 0 [0-0]; 137/1110 (12)
Day 1	77 ± 303; 0 [0-0]; 100/1102 (9)	60 ± 270; 0 [0-0]; 74/1056 (7)
Day 2	36 ± 172; 0 [0-0]; 29/530 (5)	26 ± 187; 0 [0-0]; 16/494 (3)
Day 3	22 ± 167; 0 [0-0]; 9/323 (3)	23 ± 163; 0 [0-0]; 12/300 (4)
20% albumin		
Day 0 ^a	1 ± 10; 0 [0-0]; 5/1152 (0)	2 ± 22; 0 [0-0]; 11/1110 (1)
Day 1	3 ± 27; 0 [0-0]; 21/1102 (2)	3 ± 27; 0 [0-0]; 17/1056 (2)
Day 2	2 ± 16; 0 [0-0]; 6/530 (1)	4 ± 32; 0 [0-0]; 11/494 (2)
Day 3	1 ± 14; 0 [0-0]; 4/323 (1)	6 ± 40; 0 [0-0]; 8/300 (3)
Gelofusine®		
Day 0 ^a	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/1152 (0)	0 ± 15; 0 [0-0]; 1/1110 (0)
Day 1	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/1102 (0)	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/1056 (0)
Day 2	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/530 (0)	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/494 (0)
Day 3	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/323 (0)	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/300 (0)
Voluven® or volulyte®		
Day 0 ^a	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/1152 (0)	2 ± 60; 0 [0-0]; 1/1110 (0)
Day 1	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/1102 (0)	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/1056 (0)
Day 2	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/530 (0)	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/494 (0)
Day 3	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/323 (0)	0 ± 0; 0 [0-0]; 0/300 (0)
Other colloids		
Day 0 ^a	2 ± 48; 0 [0-0]; 2/1152 (0)	3 ± 68; 0 [0-0]; 2/1110 (0)
Day 1	4 ± 108; 0 [0-0]; 2/1102 (0)	4 ± 97; 0 [0-0]; 4/1056 (0)
Day 2	6 ± 148; 0 [0-0]; 1/530 (0)	10 ± 145; 0 [0-0]; 4/494 (1)
Day 3	13 ± 199; 0 [0-0]; 2/323 (1)	30 ± 321; 0 [0-0]; 4/300 (1)

^a Day 0 is the day of enrollment^b Other crystalloids included 5% dextrose, 3% sodium chloride, 23.4% sodium chloride, 0.45% sodium chloride, and 4% dextrose + 0.18% sodium chloride.研究試薬(生食、晶質液)以外の輸液
2群間で有意差なし

eTable 5. Blood products administered

Volume of blood product administered (mL) and proportion of patients receiving blood product— mean \pm SD; median (IQR); no. / total no. (%)

Blood product	Buffered crystalloid group	Saline group
Packed red blood cells		
Day 0 ^a	54 \pm 220; 0 [0-0]; 103/1152 (9)	30 \pm 144; 0 [0-0]; 75/1110 (7)
Day 1	37 \pm 143; 0 [0-0]; 93/1102 (8)	27 \pm 176; 0 [0-0]; 64/1056 (6)
Day 2	36 \pm 122; 0 [0-0]; 54/530 (10)	37 \pm 258; 0 [0-0]; 39/494 (8)
Day 3	39 \pm 199; 0 [0-0]; 29/323 (9)	45 \pm 277; 0 [0-0]; 26/300 (9)
Fresh frozen plasma		
Day 0 ^a	33 \pm 171; 0 [0-0]; 59/1152 (5)	20 \pm 131; 0 [0-0]; 36/1110 (3)
Day 1	8 \pm 74; 0 [0-0]; 14/1102 (1)	9 \pm 128; 0 [0-0]; 10/1056 (1)
Day 2	6 \pm 65; 0 [0-0]; 5/530 (1)	7 \pm 78; 0 [0-0]; 5/494 (1)
Day 3	8 \pm 100; 0 [0-0]; 3/323 (1)	13 \pm 120; 0 [0-0]; 5/300 (2)
Platelets		
Day 0 ^a	21 \pm 102; 0 [0-0]; 56/1152 (5)	13 \pm 80; 0 [0-0]; 36/1110 (3)
Day 1	4 \pm 53; 0 [0-0]; 8/1102 (1)	6 \pm 67; 0 [0-0]; 12/1056 (1)
Day 2	5 \pm 46; 0 [0-0]; 8/530 (2)	12 \pm 116; 0 [0-0]; 10/494 (2)
Day 3	8 \pm 61; 0 [0-0]; 6/323 (2)	17 \pm 132; 0 [0-0]; 9/300 (3)
Cryoprecipitate		
Day 0 ^a	5 \pm 42; 0 [0-0]; 24/1152 (2)	3 \pm 30; 0 [0-0]; 14/1110 (1)
Day 1	2 \pm 47; 0 [0-0]; 5/1102 (0)	1 \pm 23; 0 [0-0]; 4/1056 (0)
Day 2	0 \pm 0; 0 [0-0]; 0/530 (0)	1 \pm 14; 0 [0-0]; 1/494 (0)
Day 3	0 \pm 5; 0 [0-0]; 1/323 (1)	1 \pm 17; 0 [0-0]; 1/300 (0)

^aDay 0 is the day of enrollment

血液製剤
2群間で有意差なし

臨床医治療への質問

- 55人/87人(63%)の臨床治療医から、どちらが生食でどちらが緩衝晶質液か回答があった。これらのうち36人(66% [95%CI,52%-77%])は正確に推測していた。

1次アウトカム

Table 2. Outcomes for Patients in the Intensive Care Unit Receiving Buffered Crystalloid vs Saline Fluid Therapy

Variable	No./Total No. (%)		Absolute Difference (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P Value
	Buffered Crystalloid	Saline			
Primary Outcome					
Acute kidney injury or failure ^a	102/1067 (9.6)	94/1025 (9.2)	0.4 (-2.1 to 2.9)	1.04 (0.80 to 1.36)	.77
Secondary Outcomes (Renal Outcomes)					
RIFLE^b					
Risk	123/1067 (11.5)	107/1025 (10.4)	1.1 (-1.6 to 3.8)	1.10 (0.86 to 1.41)	.44
Injury	46/1067 (4.3)	57/1025 (5.6)	-1.2 (-3.1 to 0.6)	0.78 (0.53 to 1.13)	.19
Failure	54/1067 (5.1)	36/1025 (3.5)	1.5 (-0.2 to 3.3)	1.44 (0.95 to 2.18)	.09
Loss	2/1067 (0.2)	1/1025 (0.1)	0	1.92 (0.17 to 21.16)	>.99
End-stage renal failure	0/1067 (0)	0/1025 (0)			
KDIGO stage^c					
1	194/1067 (18.2)	194/1025 (18.9)	-0.7 (-4.1 to 2.6)	0.96 (0.80 to 1.15)	.69
2	43/1067 (4.0)	46/1025 (4.5)	-0.5 (-2.2 to 1.3)	0.90 (0.60 to 1.4)	.67
3	62/1067 (5.8)	58/1025 (5.7)	0.2 (-1.8 to 2.1)	1.03 (0.73 to 1.45)	.93
RRT use and indications for RRT initiation					
RRT use	38/1152 (3.3)	38/1110 (3.4)	-0.1 (-1.6 to 1.4)	0.96 (0.62 to 1.50)	.91
Oliguria	10/1152 (0.9)	11/1110 (1.0)	-0.1 (-0.9 to 0.7)	0.88 (0.37 to 2.05)	.83
Hyperkalemia with serum potassium >6.5 mEq/L	4/1152 (0.3)	2/1110 (0.2)	0.2 (-0.3 to 0.6)	1.93 (0.35 to 10.50)	.69
Acidemia with pH <7.20	13/1152 (1.1)	9/1110 (0.8)	0.3 (-0.5 to 1.1)	1.39 (0.60 to 3.24)	.52
Serum urea nitrogen >70 mg/dL	5/1152 (0.4)	10/1110 (0.9)	-0.5 (-1.1 to 0.2)	0.48 (0.17 to 1.41)	.20
Serum creatinine >3.39 mg/dL	16/1152 (1.4)	13/1110 (1.2)	0.2 (-0.7 to 1.1)	1.19 (0.57 to 2.45)	.71
Organ edema	6/1152 (0.5)	11/1110 (1.0)	-0.5 (-1.2 to 0.2)	0.53 (0.20 to 1.42)	.23
Other renal failure-related indication	3/1152 (0.3)	9/1110 (0.8)	-0.6 (-1.2 to 0.1)	0.32 (0.09 to 1.18)	.09
Other non-renal failure-related indication	0/1152 (0)	2/1110 (0.2)	-0.2 (-0.4 to 0.1)		.24
Ongoing use after hospital discharge	0/1152 (0)	0/1110 (0)			
Δ Creatinine, mean (95% CI), mg/dL ^d	0.21 (0.16 to 0.25)	0.18 (0.13 to 0.23)	0.03 (-0.04 to 0.10) ^e		.42
Service utilization, geometric mean (95% CI)					
ICU, d	1.50 (1.41 to 1.60)	1.47 (1.39 to 1.57)	1.02 (0.94 to 1.11) ^f		.58
Hospital, d	7.45 (7.05 to 7.87)	7.33 (6.94 to 7.76)	1.01 (0.94 to 1.10) ^f		.72
Mechanical ventilation, h	15.32 (13.83 to 16.97)	14.24 (12.82 to 15.82)	1.05 (0.91 to 1.21) ^f		.48
Use of mechanical ventilation	790/1152 (68.6)	751/1110 (67.7)	0.9 (-2.9 to 4.8)	1.01 (0.96 to 1.07)	.65
ICU readmission required during index hospital admission	80/1152 (6.9)	57/1110 (5.1)	1.8 (-0.2 to 3.8)	1.35 (0.97 to 1.88)	.08
Mortality					
Death in ICU	76/1152 (6.6)	80/1110 (7.2)	-0.6 (-2.7 to 1.5)	0.92 (0.68 to 1.24)	.62
Death in hospital	87/1152 (7.6)	95/1110 (8.6)	-1.0 (-3.3 to 1.2)	0.88 (0.67 to 1.17)	.40

・AKI発症率は
生食群と緩衝晶質液群で
9.6% vs. 9.2%
(RR1.04 0.80-1.36)(p=0.77)
有意差を認めず。

感度分析

Assumption	Acute kidney injury of failure ^a n/N (%)		Relative Risk (95% CI)
	Buffered crystalloid group	Saline group	
Assume none have acute kidney injury	102/1152 (8.9)	94/1110 (8.5)	1.05 (0.78 to 1.41)
Assume all have acute kidney injury	187/1152 (16.2)	179/1110 (16.1)	1.01 (0.80 to 1.26)

^a defined as a degree of renal dysfunction of Injury or greater based on the use of a five-category scoring system to evaluate Risk, Injury, Failure, Loss, and End stage renal failure (RIFLE) based solely on defined thresholds of serum creatinine

- ベースラインの血清Cre値が測定されていなかった：緩衝晶質液群で19/1152(1.6%)、生食群で18/1110(1.6%)
- ピークの血清Cre値が測定されていなかった：緩衝晶質液群で68/1152(5.9%)、生食群で68/1110(6.1%)

これらを除いた場合のAKI発症率を感度分析
→2群間で有意差なし

2次アウトカム

Table 2. Outcomes for Patients in the Intensive Care Unit Receiving Buffered Crystalloid vs Saline Fluid Therapy

Variable	No./Total No. (%)		Absolute Difference (95% CI)	Relative Risk (95% CI)	P Value
	Buffered Crystalloid	Saline			
Primary Outcome					
Acute kidney injury or failure ^a	102/1067 (9.6)	94/1025 (9.2)	0.4 (-2.1 to 2.9)	1.04 (0.80 to 1.36)	.77
Secondary Outcomes (Renal Outcomes)					
RIFLE^b					
Risk	123/1067 (11.5)	107/1025 (10.4)	1.1 (-1.6 to 3.8)	1.10 (0.86 to 1.41)	.44
Injury	46/1067 (4.3)	57/1025 (5.6)	-1.2 (-3.1 to 0.6)	0.78 (0.53 to 1.13)	.19
Failure	54/1067 (5.1)	36/1025 (3.5)	1.5 (-0.2 to 3.3)	1.44 (0.95 to 2.18)	.09
Loss	2/1067 (0.2)	1/1025 (0.1)	0	1.92 (0.17 to 21.16)	>.99
End-stage renal failure	0/1067 (0)	0/1025 (0)			
KDIGO stage^c					
1	194/1067 (18.2)	194/1025 (18.9)	-0.7 (-4.1 to 2.6)	0.96 (0.80 to 1.15)	.69
2	43/1067 (4.0)	46/1025 (4.5)	-0.5 (-2.2 to 1.3)	0.90 (0.60 to 1.4)	.67
3	62/1067 (5.8)	58/1025 (5.7)	0.2 (-1.8 to 2.1)	1.03 (0.73 to 1.45)	.93
RRT use and indications for RRT initiation					
RRT use	38/1152 (3.3)	38/1110 (3.4)	-0.1 (-1.6 to 1.4)	0.96 (0.62 to 1.50)	.91
Oliguria	10/1152 (0.9)	11/1110 (1.0)	-0.1 (-0.9 to 0.7)	0.88 (0.37 to 2.05)	.83
Hyperkalemia with serum potassium >6.5 mEq/L	4/1152 (0.3)	2/1110 (0.2)	0.2 (-0.3 to 0.6)	1.93 (0.35 to 10.50)	.69
Acidemia with pH <7.20	13/1152 (1.1)	9/1110 (0.8)	0.3 (-0.5 to 1.1)	1.39 (0.60 to 3.24)	.52
Serum urea nitrogen >70 mg/dL	5/1152 (0.4)	10/1110 (0.9)	-0.5 (-1.1 to 0.2)	0.48 (0.17 to 1.41)	.20
Serum creatinine >3.39 mg/dL	16/1152 (1.4)	13/1110 (1.2)	0.2 (-0.7 to 1.1)	1.19 (0.57 to 2.45)	.71
Organ edema	6/1152 (0.5)	11/1110 (1.0)	-0.5 (-1.2 to 0.2)	0.53 (0.20 to 1.42)	.23
Other renal failure-related indication	3/1152 (0.3)	9/1110 (0.8)	-0.6 (-1.2 to 0.1)	0.32 (0.09 to 1.18)	.09
Other non-renal failure-related indication	0/1152 (0)	2/1110 (0.2)	-0.2 (-0.4 to 0.1)		.24
Ongoing use after hospital discharge	0/1152 (0)	0/1110 (0)			
Δ Creatinine, mean (95% CI), mg/dL ^d	0.21 (0.16 to 0.25)	0.18 (0.13 to 0.23)	0.03 (-0.04 to 0.10) ^e		.42
Service utilization, geometric mean (95% CI)					
ICU, d	1.50 (1.41 to 1.60)	1.47 (1.39 to 1.57)	1.02 (0.94 to 1.11) ^f		.58
Hospital, d	7.45 (7.05 to 7.87)	7.33 (6.94 to 7.76)	1.01 (0.94 to 1.10) ^f		.72
Mechanical ventilation, h	15.32 (13.83 to 16.97)	14.24 (12.82 to 15.82)	1.05 (0.91 to 1.21) ^f		.48
Use of mechanical ventilation	790/1152 (68.6)	751/1110 (67.7)	0.9 (-2.9 to 4.8)	1.01 (0.96 to 1.07)	.65
ICU readmission required during index hospital admission	80/1152 (6.9)	57/1110 (5.1)	1.8 (-0.2 to 3.8)	1.35 (0.97 to 1.88)	.08
Mortality					
Death in ICU	76/1152 (6.6)	80/1110 (7.2)	-0.6 (-2.7 to 1.5)	0.92 (0.68 to 1.24)	.62
Death in hospital	87/1152 (7.6)	95/1110 (8.6)	-1.0 (-3.3 to 1.2)	0.88 (0.67 to 1.17)	.40

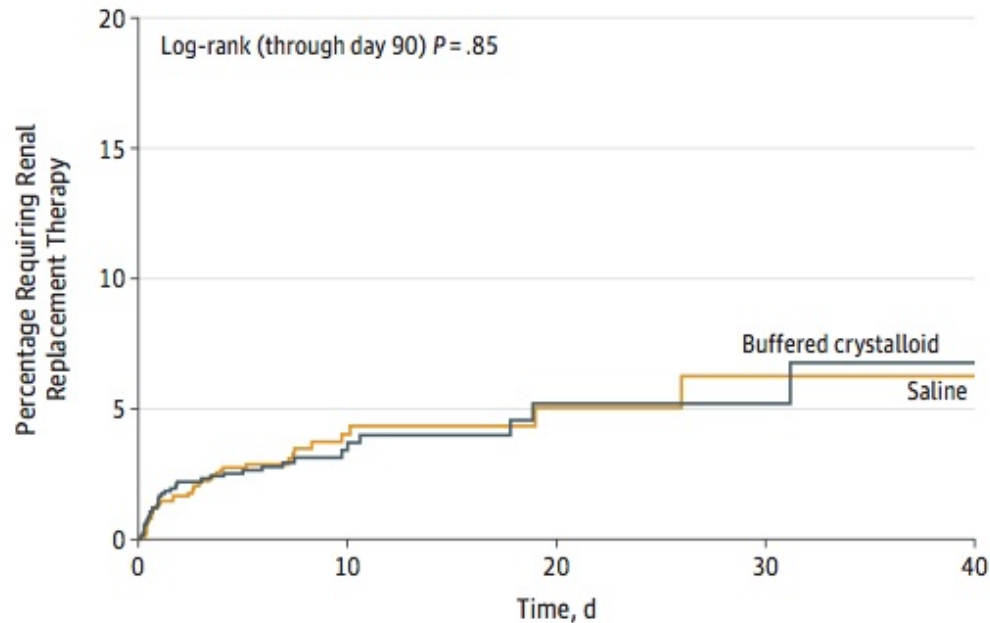
・RRT施行率
3.3% vs. 3.4%
(p=0.42)
有意差認めず

・Cre上昇
0.21mg/dL vs. 0.18 mg/dL
(RR0.88 0.67-1.17)(p=0.4)
有意差認めず

・ICU滞在日数、院内滞在
日数、呼吸器使用率、使用
期間などに有意差認めず

・院内死亡率
7.6% vs. 8.6%
(RR0.88 0.67-1.17)(p=0.4)
有意差認めず

Figure 2. Cumulative Incidence of Patients Requiring Renal Replacement Therapy Until Day 90 After Enrollment in the SPLIT Trial

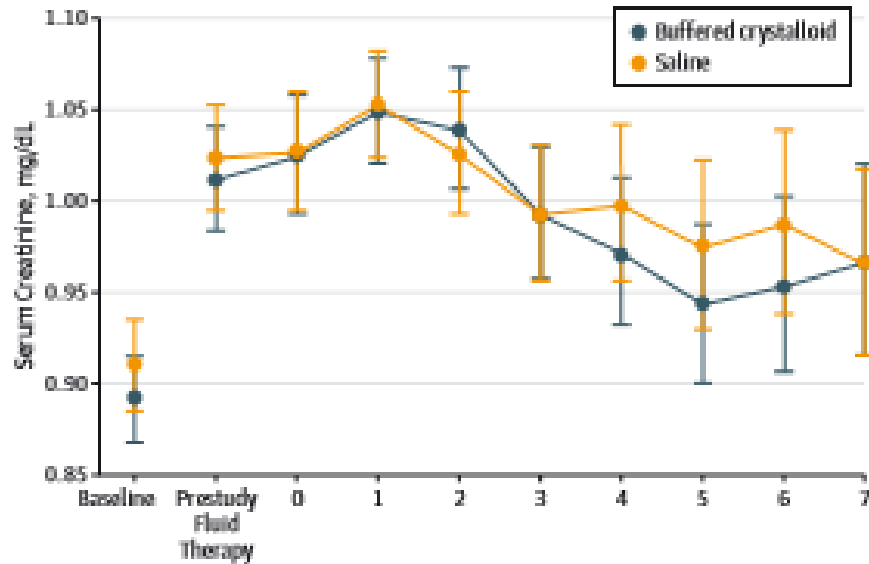


No. at risk					
Buffered crystalloid	1152	341	134	62	36
Saline	1110	310	124	64	28

研究開始から90日
RRT施行率
有意差なし

Censoring applied at hospital discharge or death. The x-axis is truncated at 40 days because the number of participants still in follow-up beyond 40 days is small.

Figure 4. Daily Serum Creatinine for the Buffered Crystalloid vs Saline Groups^a



No. of patients	Baseline	Prestudy Fluid Therapy	0	1	2	3	4	5	6	7
Saline	1092	820	503	947	442	272	184	135	110	100
Buffered crystalloid	1133	847	481	992	478	297	200	144	112	94

^a Day 0 is the day of enrollment. The baseline creatinine was defined as lowest serum creatinine in the hospital laboratory records for the 6 months prior to intensive care unit admission. The prestudy fluid therapy creatinine was defined as the most recent measurement of serum creatinine taken in the 24 hours prior to the commencement of study fluid. Censoring applied at hospital discharge or death. Serum creatinine values are approximated by a log-normal distribution so results are presented as geometric means. The error bars indicate 95% CIs.

7日目までのCreの推移
2群間で有意差なし

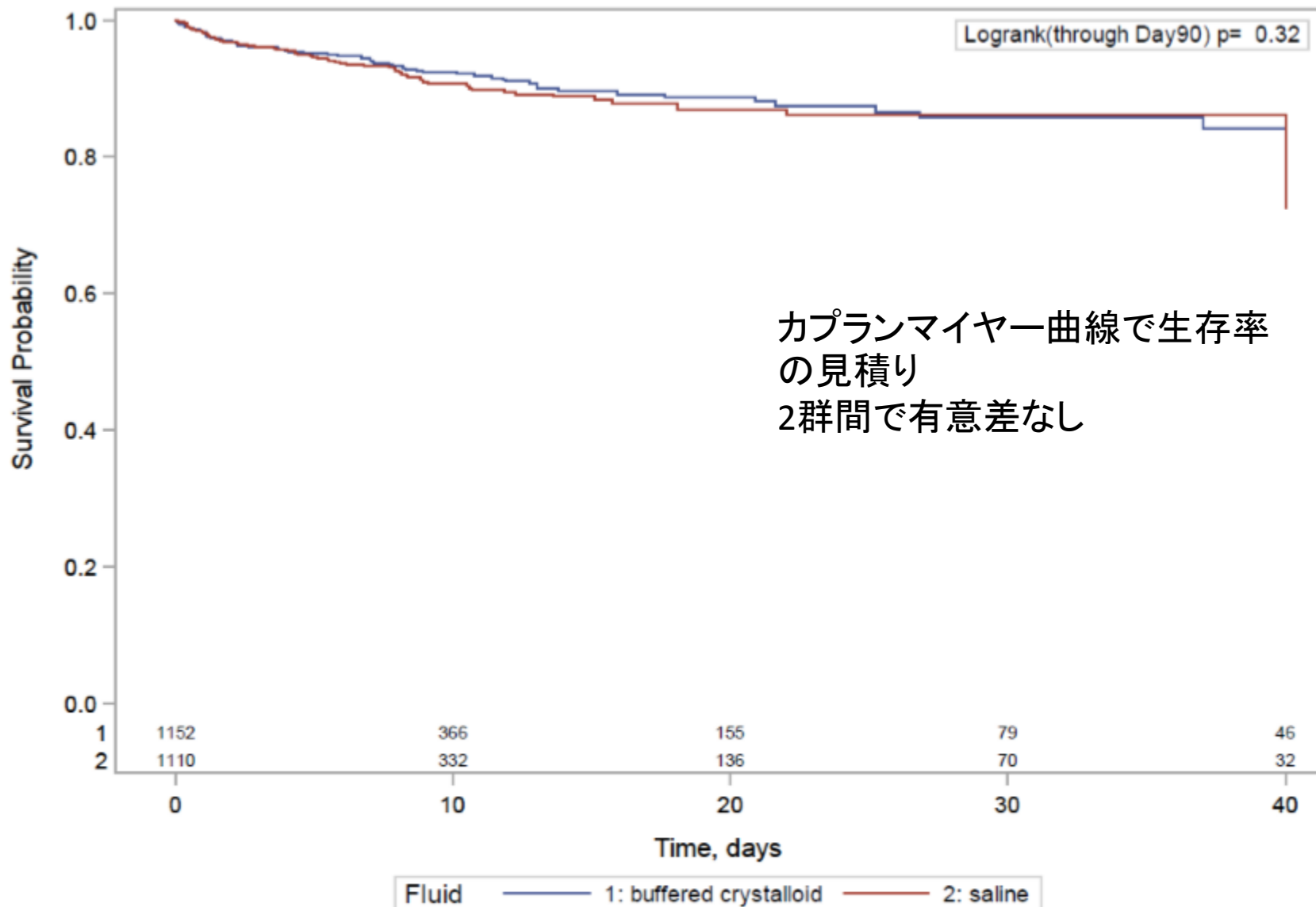
eTable 7. Cause-specific in hospital mortality within the 90-day follow-up period

	Buffered crystalloid group	Saline group	Relative Risk (95% CI)	P value
Categories – no. / total no. (%)				
Bleeding	3/1152 (0.3)	2/1110 (0.2)	1.45 (0.24 to 8.63)	1.00
Cardiac	14/1152 (1.2)	20/1110 (1.8)	0.67 (0.34 to 1.33)	0.30
Cerebral	32/1152 (2.8)	39/1110 (3.5)	0.79 (0.5 to 1.25)	0.34
Sepsis	30/1152 (2.6)	23/1110 (2.1)	1.26 (0.73 to 2.15)	0.41
Other	8/1152 (0.7)	11/1110 (1)	0.7 (0.28 to 1.74)	0.50

90日間での院内死亡の原因(Bleeding、Cardiac、Cerebral、Sepsis、Other)で比較
→2群間で有意差なし

Product-Limit Survival Estimates

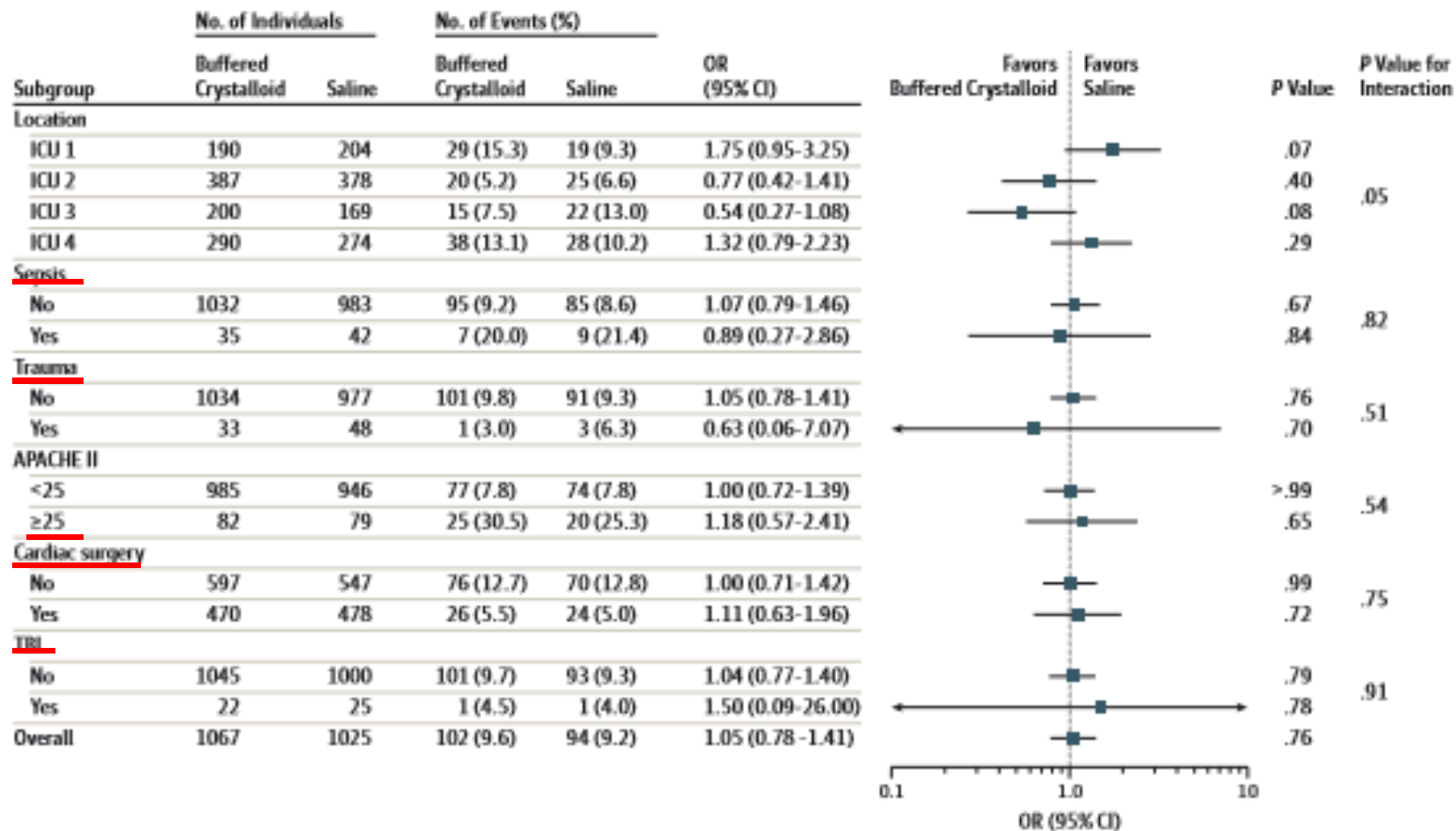
With Number of Subjects at Risk



eFigure 3. Kaplan-Meier estimate of the probability of survival^a

サブグループ解析：AKI発症率

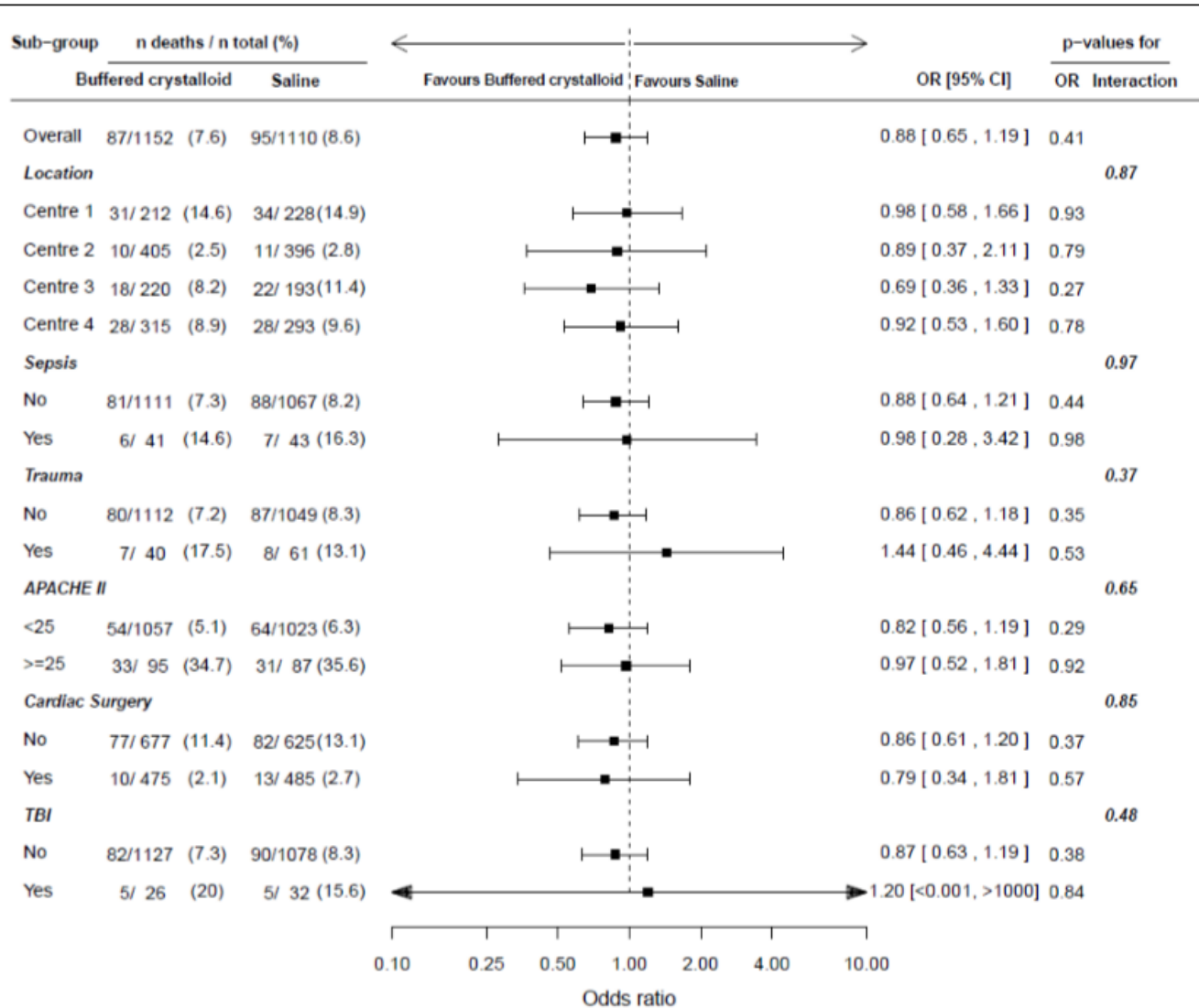
Figure 3. Risk of Acute Kidney Injury by Subgroup for Patients Admitted to the Intensive Care Unit Receiving Buffered Crystalloid vs Saline Fluid Therapy



OR indicates odds ratio.

- ・敗血症、外傷、APACHE II ≥25、心外手術、頭部外傷いずれもAKI発症率に有意差なし
- ・ただし、どれも少数で差が出せるほどの人数ではない

サブグループ解析：院内死亡率



eFigure 4. Risk of in-hospital mortality by subgroup

90日以内の院内死亡率
2群間で有意差なし

結果まとめ

- 本研究では、ICUにおいて輸液療法を受ける患者において、生理食塩水に対して、緩衝晶質液でAKIのリスクを下げる事ができず、これまでの観察研究とは異なる結果となった

limitation

- サンプルサイズ計算が事前にされていなかったこと
- 診断バイアスを下げるために「Label A」、「Label B」に分けて盲検化したが、2/3もの臨床治療医は試薬の内容が分かってしまったため、生食投与で起こる代謝性アシドーシスを軽減するように治療が行われた可能性がある
- 90%以上の患者にstudy開始前に既に補液が投与され、その補液の大多数は晶質液であったこと
- ICU在室中の輸液量の平均が2Lと少ないこと
- 対象患者の重症度がそれほど高くない、軽症患者ばかり (APACHE II score の中央値14) だったこと

結語

- ICUにおいて晶質液の輸液療法を受ける患者では、生理食塩水に比して緩衝晶質液はAKIリスクを減少させなかった
- より高いリスクを有する集団における効果の評価や死亡率といった臨床アウトカム評価のためにさらなる大規模無作為化臨床試験が必要である

観察研究①との違い

- 患者構成はほぼ同じ、APACHE II は平均約16
- 総輸液量: ①では約5000mlだったのに比べて本研究は2000mlと少ない
- コントロール群で約700ml投与されていたゼラチンによって腎機能を悪化させていた可能性(ゼラチンによってAKIのリスクが増える)

Crit Care Med.2011 Jun;39(6):1335-42

私見

- 今回は軽症例が多く、総輸液量が少なかったことで差が出なかったかもしれず、よりリスクの高い群で行えば生食による弊害が示されるかもしれない
- ちなみに、薬価は生食も緩衝晶質液も変わらない
(生食500ml 149円>ソルアセトF 500ml 143円)
 - 軽症例にはどちらを使用しても変わらない
 - 重症例は再検討すべき

(高K血症や末期腎不全などK負荷に懸念がある場合は生食を選択するが、それ以外の場合は高Clのメリットもないように思われるので、コストも考えるとあえて生食を選択する理由はないか?)