

Journal club

敗血症性ショックに おける蘇生輸液量制限

2017.1/17

東京ベイ・市川浦安医療センター
集中治療科

PGY4 植田 秀樹

本日の論文

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

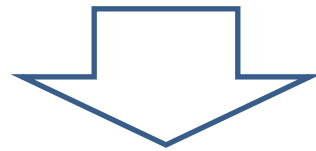


Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial

Peter B. Hjortrup¹, Nicolai Haase¹, Helle Bundgaard², Simon L. Thomsen³, Robert Winding⁴, Ville Pettilä⁵, Anne Aaen⁶, David Lodahl⁷, Rasmus E. Berthelsen⁸, Henrik Christensen⁹, Martin B. Madsen¹, Per Winkel¹⁰, Jørn Wetterslev¹⁰, Anders Perner^{1,11*}, The CLASSIC Trial Group, The Scandinavian Critical Care Trials Group

敗血症の初期治療

- 初期蘇生(Initial Resuscitation)
- 抗菌薬治療(Antimicrobial Therapy)
- 感染源コントロール(Source Control)



早期の循環動態是正と感染症治療

EGDT

Early goal
directed therapy
6時間以内に達

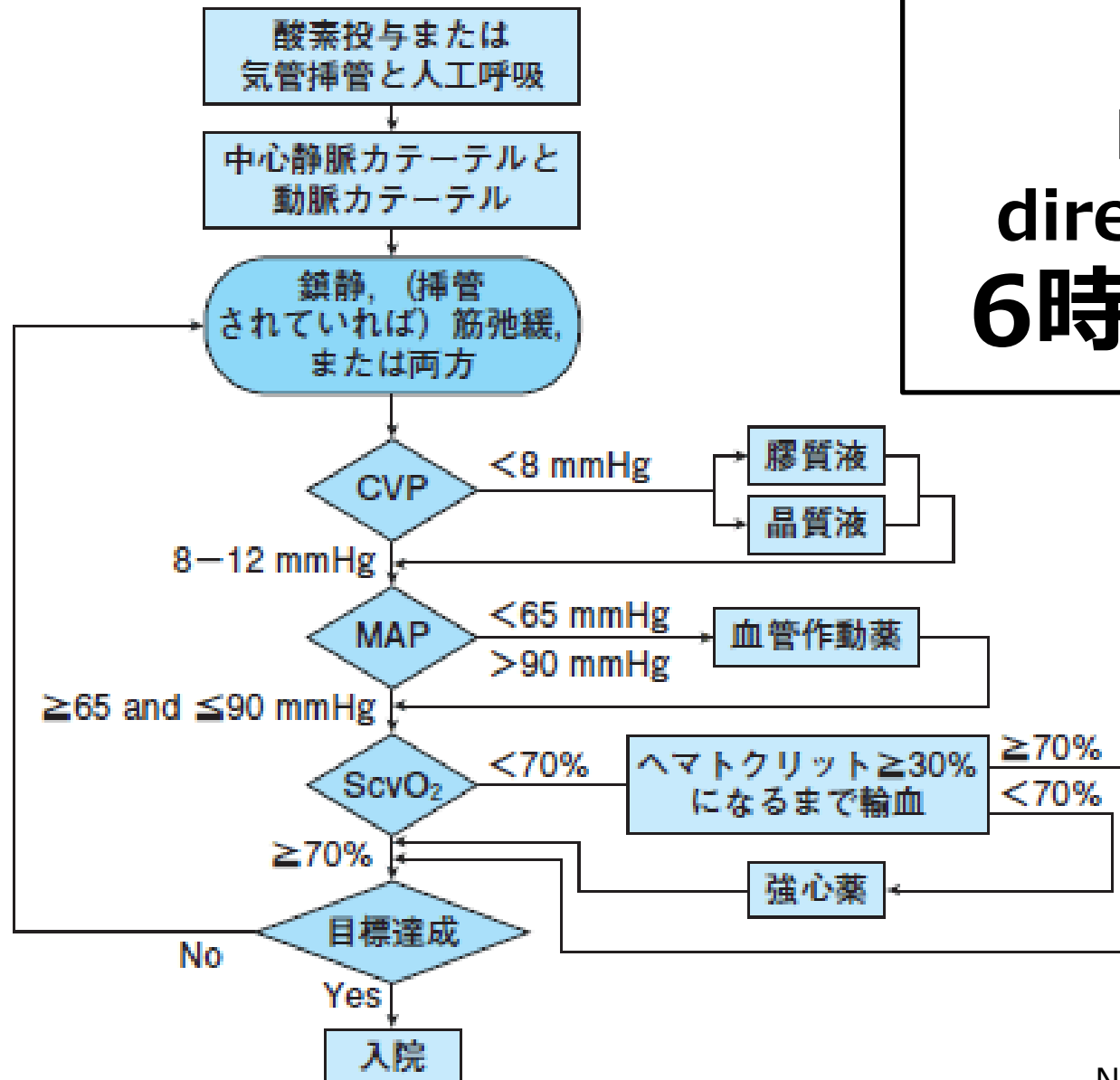
院内死亡率

EGDT

30.5%

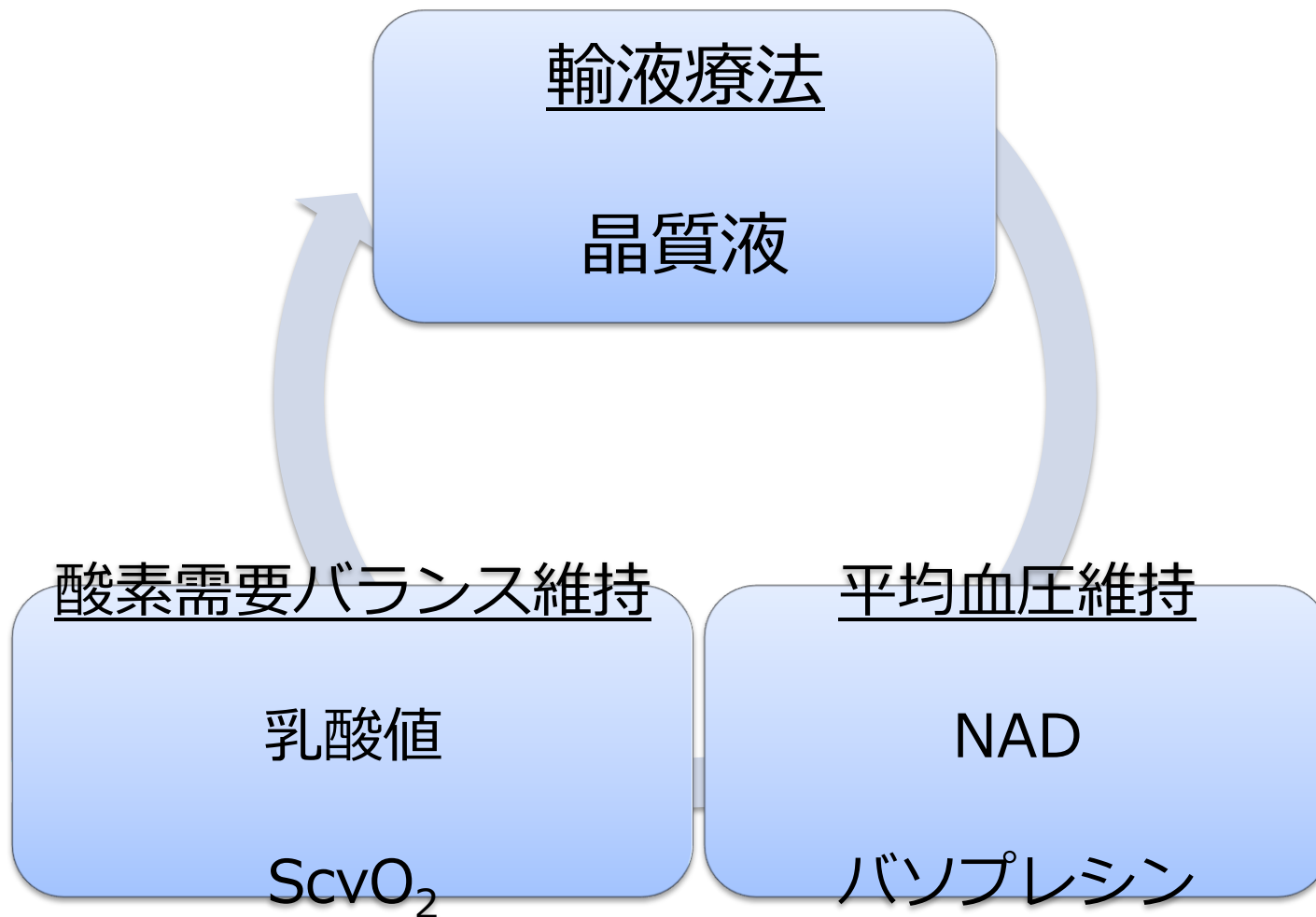
Usual Care

46.5%



N Engl J Med 2001;345:1368-77

初期蘇生の考え方



輸液療法

G. Fluid Therapy of Severe Sepsis

1. Crystalloids as the initial fluid of choice in the resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
2. Against the use of hydroxyethyl starches for fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
3. Albumin in the fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock when patients require substantial amounts of crystalloids (grade 2C).
4. Initial fluid challenge in patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion with suspicion of hypovolemia to achieve a minimum of 30mL/kg of crystalloids (a portion of this may be albumin equivalent). More rapid administration and greater amounts of fluid may be needed in some patients (grade 1C).
5. Fluid challenge technique be applied wherein fluid administration is continued as long as there is hemodynamic improvement either based on dynamic (eg, change in pulse pressure, stroke volume variation) or static (eg, arterial pressure, heart rate) variables (UG).

**最低でも晶質液30mL/kgの投与が必要であり、
患者によってさらに多くの輸液投与を必要とする**

**敗血症において
輸液はすればするほど良い？**



Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*

John H. Boyd, MD, FRCP(C); Jason Forbes, MD; Taka-aki Nakada, MD, PhD; Keith R. Walley, MD, FRCP(C); James A. Russell, MD, FRCP(C)

Crit Care Med 2011;39:259–265

- 目的：

敗血症性ショック蘇生後の水分バランス及びCVPと死亡率の関連があるかどうか

- 方法：

- VASST studyのデータの後向き解析

- 割り付けから12時間、4日での水分バランスで4群に分けて、28日死亡率との関連を解析

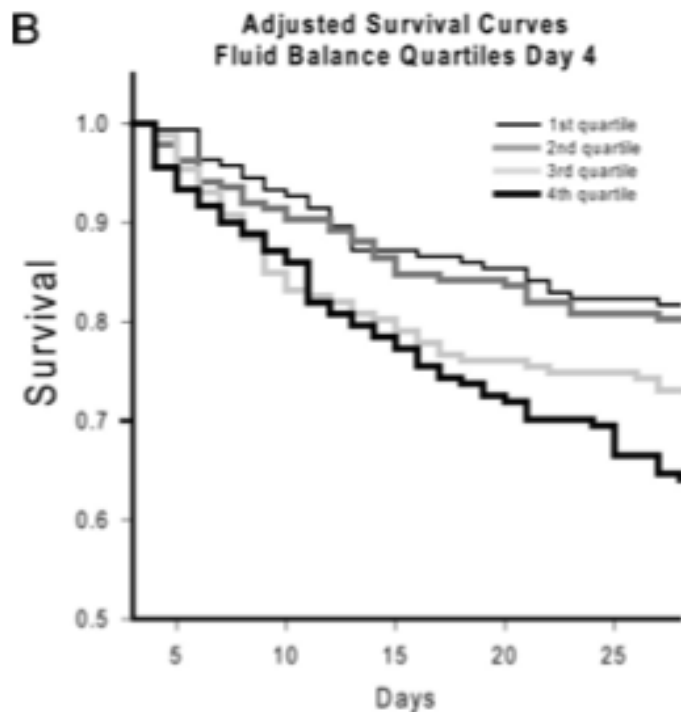
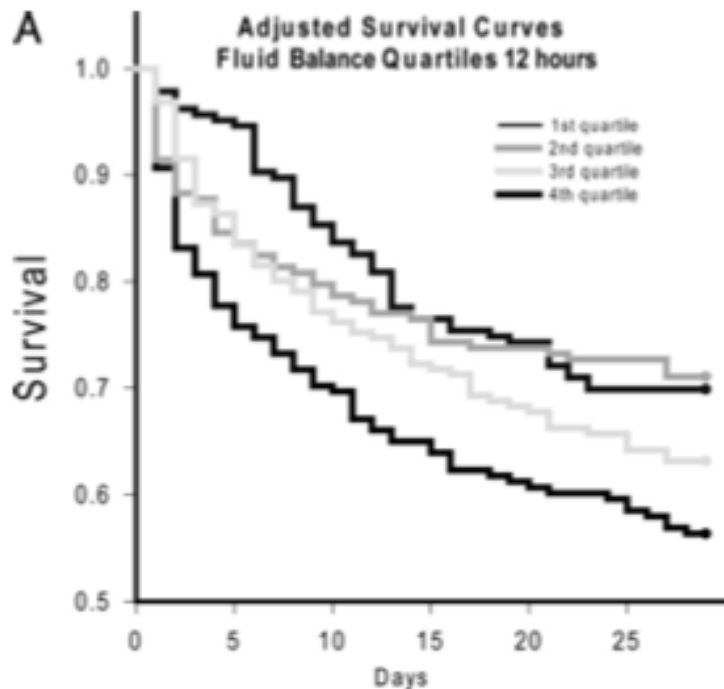


Table 2. Hazard ratio for death according to fluid balance quartiles

Fluid Balance Group	Adjusted Hazard Ratio versus Quartile 4
12 hrs	
Quartile 1	0.569 (0.405–0.799)
Quartile 2	0.581 (0.414–0.816)
Quartile 3	0.762 (0.562–1.033)
Day 4	
Quartile 1	0.466 (0.299–0.724)
Quartile 2	0.512 (0.339–0.775)
Quartile 3	0.739 (0.503–1.087)

結果：

- ・ 割り付け12時間後、4日ともに Quartile4は1,2と比べて死亡リスクが有意に高い
- ・ 割り付け12時間後CVP>12も死亡リスクとなる



A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis

Angela Acheampong and Jean-Louis Vincent*

Critical Care (2015) 19:251

- 目的：

プラスバランスが敗血症患者の予後予測因子となるのか分析

- 方法：

- 単施設後ろ向き観察研究

- ICUに入室した173人の成人敗血症患者

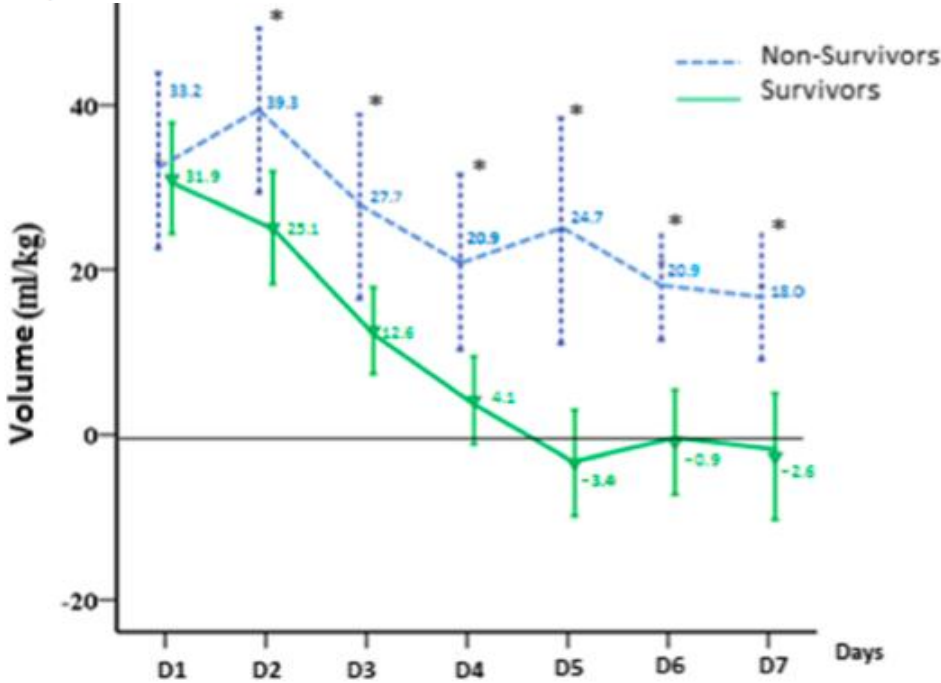
- 7日間の輸液バランスを追跡

Table 2 Daily mean fluid intake/output and balance in survivors and non-survivors according to the use of diuretics or renal replacement therapy (RRT)

	Spontaneous diuresis			Use of diuretics			RRT ^a		
	Survivors (n = 63)	Non-survivors (n = 12)	p value	Survivors (n = 33)	Non-survivors (n = 24)	p value	Survivors (n = 18)	Non-survivors (n = 23)	p value
Mean daily volume (ml/kg)									
Intake	48 ± 3	55 ± 6	0.31	42 ± 3	56 ± 4	0.006	55 ± 8	64 ± 6	0.41
Output	35 ± 2	29 ± 5	0.31	33 ± 2	27 ± 3	0.13	40 ± 5	32 ± 4	0.25
Fluid balance	13 ± 2	26 ± 6	0.03	9 ± 3	28 ± 4	<0.001	16 ± 5	32 ± 6	0.049

Data shown as mean values ± standard error of the mean

^aSeven patients also received diuretics



Number of patients per day							
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
NS	59	59	59	51	43	38	31
S	114	114	114	96	75	64	49

結果：
生存者と非生存者の間に水分バランスに有意差あり

結論：
第2-7病日の輸液プラスバランスが敗血症の死亡率に
関与する可能性がある

Question

**敗血症の管理において
輸液を制限することは
死亡リスクを改善させるのか？**



本日の論文

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial

Peter B. Hjortrup¹, Nicolai Haase¹, Helle Bundgaard², Simon L. Thomsen³, Robert Winding⁴, Ville Pettilä⁵, Anne Aaen⁶, David Lodahl⁷, Rasmus E. Berthelsen⁸, Henrik Christensen⁹, Martin B. Madsen¹, Per Winkel¹⁰, Jørn Wetterslev¹⁰, Anders Perner^{1,11*}, The CLASSIC Trial Group, The Scandinavian Critical Care Trials Group

PICO

P	成人敗血症性ショック
I	初期蘇生後の蘇生輸液を制限
C	標準ケア群
O	蘇生輸液量

方法

Trial design and conduct

- 多施設前向きランダム化比較試験
- デンマーク、フィンランドの9つのICU
- 施設で層別化した上で、Web-basedの中央ランダム化システムで、2or4名ずつの置換ブロック法でランダム化を施行
- 統計学者は割り付け結果について盲検化されている

Patients

□ Inclusion criteria

- 18歳以上
- 24時間以内に敗血症¹⁾と診断
- 循環障害²⁾(ICU入室前12時間以内)
- MAP 65mmHg維持のため持続的にNADが必要である
- 6時間以内に補液 $\geq 30\text{mL/kg}$ (理想体重)を投与された(補液:晶質液,膠質液,輸血)

Patients

1)敗血症の定義

- SIRS2項目以上
- 感染が疑われる or 血液培養陽性

2)循環障害の定義(下記のうちいずれか1つ)

- sBP $\leq$ 90mmHg
- HR $>$ 140bpm
- 乳酸 $\geq$ 4mmol/L
- 昇圧剤使用

Patients

□ Exclusion criteria

- 透析患者もしくは透析が必要だと判断された患者
- 6時間以内に $K > 6 \text{ mmol/L}$
- $\text{Cre} > 350 \mu\text{mol/L}$ (3.95 mg/dL)
- $\text{FiO}_2 > 0.8$, $\text{PEEP} > 10 \text{ cmH}_2\text{O}$
- 重篤な出血(出血性ショック or 内視鏡などの外科的処置が必要)
- 肝腎移植
- 熱傷($> 10\%$)
- すでにCLASSIC trial登録済みで90日観察期間を終えた
- 緩和と考えられた(MEやRRTを行わない)
- 同意が得られない

Interventions

□ 両群共通

- 輸液
 - 蘇生輸液は晶質液を使用(膠質液は使用しない)
 - 過剰な水分喪失時(下痢,出血,腹水ドレナージなど)は補充する
 - 電解質や水分はできるだけ経腸的に投与
 - 生命を脅かす出血はCLASSIC protocolを一時的に中止
 - 内服や栄養は普段通り調整
- 血圧維持
 - MAP $\geq$ 65mmHgに維持
 - 昇圧薬：1.NAD, 2.AD
 - 心収縮不全にはDOB追加
 - ステロイド使用(昇圧剤使用してもMAP維持できない)

Interventions

□ 両群共通

- 血液製剤：
 - RBC(Hb>7 重篤な出血や心筋梗塞なし)
 - FFP(PT-INR>2 or TEG R-time>10s)
 - PLT(出血リスクなし< $10 \times 10^9/l$,出血リスクあり< $20 \times 10^9/l$,活動性出血,手術や侵襲的処置< $50 \times 10^9/l$)
- RRT：
 - 利尿剤に反応しない体液貯留
 - BUN>30mmol/l
 - K>6.0mmol/l
 - Na>160mmol/l
 - 代謝性アシドーシス(pH<7.1)
 - Cre>350 μ mol/l (3.95mg/dL)
 - Ca²⁺>4.00mmol/l
- 心房細動/心房粗動の対処：DC,Mg,ジゴキシン,アミオダロン使用

Interventions

□ 輸液制限群プロトコル

- 下記条件1つでも満たした場合のみ250-500mL輸液負荷(ただし輸液負荷は強制ではない)

- 乳酸値 $\geq 4\text{mmol/L}$

- NAD使用しているにも関わらずMAP $< 50\text{mmHg}$

- 皮膚のまだら模様が膝蓋部を超えて拡大

- 乏尿（割り付け後,2時間以内のみ。0.1ml/kg/hr以下）

* 評価方法：繰り返し投与する前か遅くとも30分後に上記4点を再評価

Interventions

- 標準ケア群プロトコル
 - SSCG2012に沿って動的指標(etc.SVV), 静的指標(etc.血圧,脈拍)が改善を続ける限り自由に輸液を行うことができる
- ＊評価方法：繰り返し投与する前か遅くとも30分後に再評価

Primary outcome

□ 割り付け5日後までとICU滞在中の蘇生輸液量

(ICU滞在中の蘇生輸液量はトライアル中に
Secondary outcomeからPrimary
outcomeに移行)

Secondary outcome

- 割り付け5日後までとICU滞在中の総輸液量, バランス
- 蘇生輸液のプロトコル違反数
- 晶質液やNADによる副作用の割合

* 晶質液の副作用

- 高Na血症($>155\text{mmol/l}$)
- 高Cl性アシドーシス($\text{pH}<7.35$ and $\text{Cl}>110\text{mmol/l}$)
- 痙攣(臨床所見か脳波)
- CPM(CTかMRI)
- アナフィラキシー反応(蕁麻疹と循環障害もしくは気道症状)

* NADの副作用

- 不整脈
- 精神症状(せん妄, 幻覚, 妄想)
- 脳室内出血(CTかMRI)

Exploratory outcome

- 90日死亡率
- 観察期間中の死亡率
- 90日間のフォローアップ中に人工呼吸器や腎代替法なしで生存した日数
- ICU滞在中の虚血イベント
- ICU滞在中にAKI増悪した患者(KDIGO使用)
- ICU滞在中のクレアチニン変化

Exploratory outcome

* 虚血イベント

- 急性心筋梗塞,不安定狭心症
- 脳梗塞(CTかMRI)
- 腸管虚血(内視鏡か開腹手術)
- 急性下肢動脈閉塞

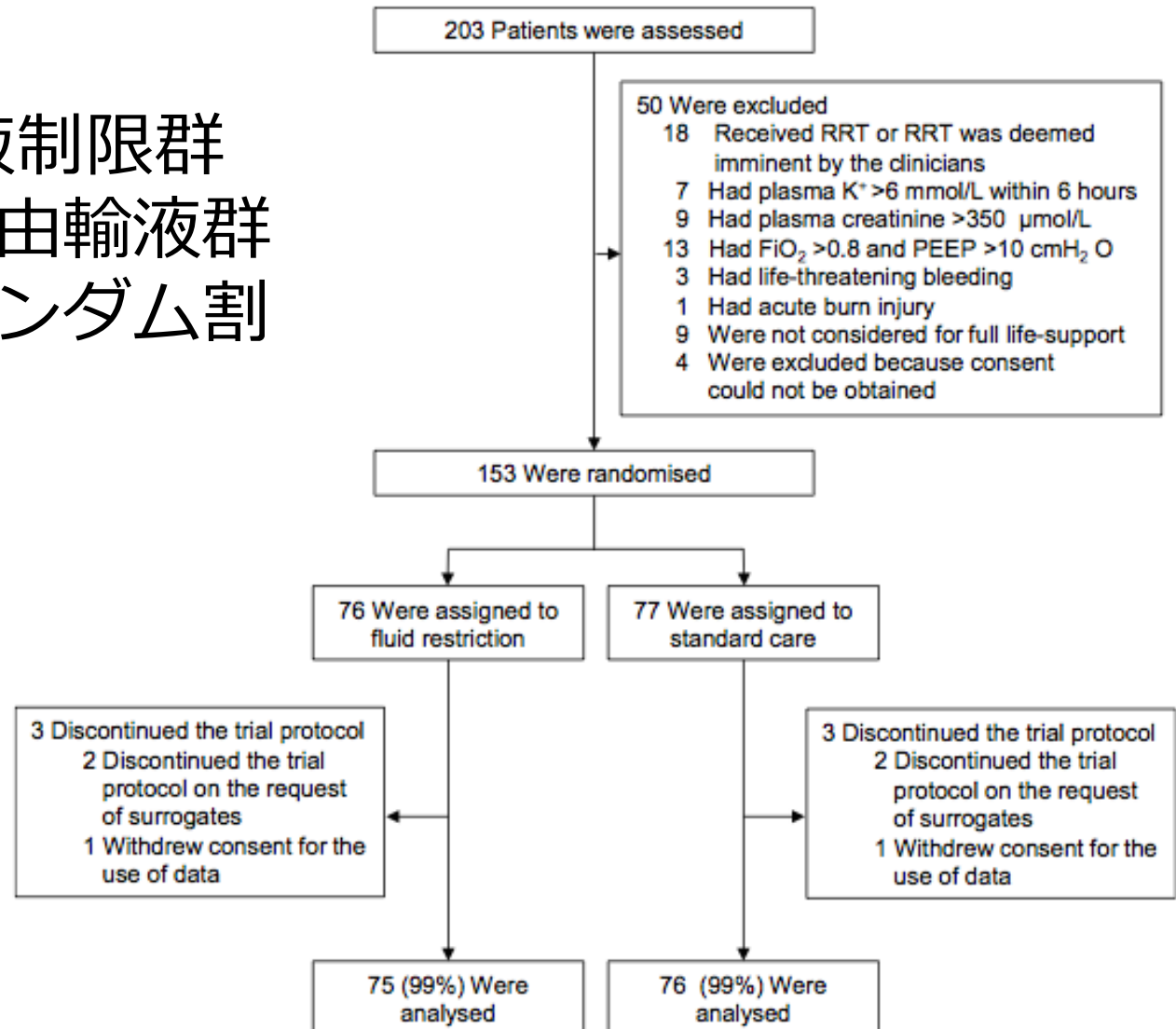
Statistical analysis

- 必要サンプル数:両群で150(以下の見積もり)
 - 6S trialで見られた蘇生輸液量
(5.3L $\pm$ SD3.7L)が輸液制限で1.7L減ると予測
 - α level 0.05
 - β level 0.2
- 解析方法:ITT解析
- 統計ソフト:SAS(version 9.3)とSPSS
(version 17.0)を使用

結果

Patients

151人を輸液制限群
(n=75)と自由輸液群
(n=76)にランダム割
付した。



Patients

Table 1 Baseline characteristics

	Fluid restriction group (<i>n</i> = 75)	Standard care group (<i>n</i> = 76)
Male gender, no. (%)	52 (69)	47 (62)
Age, years	69 (61–76)	73 (67–77)
Weight, kg	80 (65–86)	72 (62–84)
Hypertension, no. (%)	35 (47)	29 (38)
Previous admission for, no. (%)		
Heart failure	11 (15)	15 (20)
Myocardial infarction	10 (13)	7 (9)
Pre-admission plasma creatinine, $\mu\text{mol/L}^a$	80 (65–94)	86 (66–100)
Haematological malignancy, no. (%)	5 (7)	8 (11)
Surgery, no. (%) ^b	47 (63)	40 (53)
Source of ICU admittance, no. (%)		
Emergency department	18 (24)	17 (22)
General ward	28 (37)	27 (36)
Operating room or recovery room	27 (36)	29 (38)
Other ICU	2 (3)	3 (4)

Patients

Source of sepsis, no. (%) ^c		
Lungs	23 (31)	36 (47)
Abdomen	38 (51)	33 (43)
Urinary tract	8 (11)	10 (13)
Soft tissue	13 (17)	5 (7)
Other	7 (9)	7 (9)
Days from hospital admission to randomisation	1 (0–6)	1 (0–4)
Hours from ICU admission to randomisation	4.5 (2.0–8.5)	4.0 (1.5–6.5)
SAPS II ^d	52 (43–60)	56 (47–66)
SOFA score ^e	10 (7–11)	10 (8–11)
Acute kidney injury, no. (%) ^f	38 (51)	28 (38)
Mechanical ventilation, no. (%) ^g	41 (55)	43 (57)
Highest lactate, mmol/L ^h	3.0 (1.7–4.4)	2.5 (1.5–4.6)
Highest dose of norepinephrine, $\mu\text{g/kg/min}$ ^h	0.25 (0.12–0.40)	0.20 (0.10–0.30)
Highest heart rate, beats/min ^h	106 (95–123)	108 (87–124)
Highest plasma creatinine, $\mu\text{mol/L}$ ⁱ	133 (84–181)	110 (81–192)
Highest plasma sodium, mmol/L ⁱ	138 (135–141)	138 (135–141)
Highest plasma potassium, mmol/L ⁱ	4.2 (3.8–4.9)	4.2 (3.8–4.7)
Fluids given prior to randomisation, mL ⁱ	4200 (3461–6700)	4790 (3232–6847)

○共通

- ・重症度(SAPS約50pts,乳酸約3mmol/l,NAD約0.2γ,MV約55%)
- ・ER患者が約2割
- ・割り付けまでの輸液量が約4500ml

○相違

- ・体重
- ・感染源が肺
- ・AKI(24時間前)

Patients

	Fluid Restriction Group (N=75)		Standard Care Group (N=76)	
Variable	No. received/ no. at risk (%)*	Values for all patients at risk - mL	No. received/ no. at risk (%)*	Values for all patients at risk - mL
Fluids given in the 24 hours prior to randomization				
Isotonic crystalloids†	73/75 (97%)	3,800 (2,200-5,600)	74/75 (99%)	4,000 (2,500-5,300)
Synthetic colloids ‡	0/75 (0%)	0 (0-0)	2/75 (3%)	0 (0-0)
Albumin 5% or 20%	29/75 (39%)	0 (0-250)	21/75 (28%)	0 (0-100)
Red blood cells	12/75 (16%)	0 (0-0)	10/75 (13%)	0 (0-0)
Fresh frozen plasma	7/75 (9%)	0 (0-0)	4/75 (5%)	0 (0-0)
Platelets	7/75 (9%)	0 (0-0)	5/75 (7%)	0 (0-0)
Other fluids	58/75 (77%)	500 (55-1,010)	56/74 (76%)	380 (23-900)
Hemodynamic variables - lowest values in the 3 hours prior to randomization				
	No. assessed/ no. at risk (%)	Values for patients assessed only	No. assessed/ no. at risk (%)	Values for patients assessed only
CVP, mmHg	8/75 (11%)	9 (7-15)	12/76 (16%)	9 (6-11)
ScvO ₂ , %	27/75 (36%)	72 (66-78)	24/76 (32%)	74 (66-80)

Fluid protocol

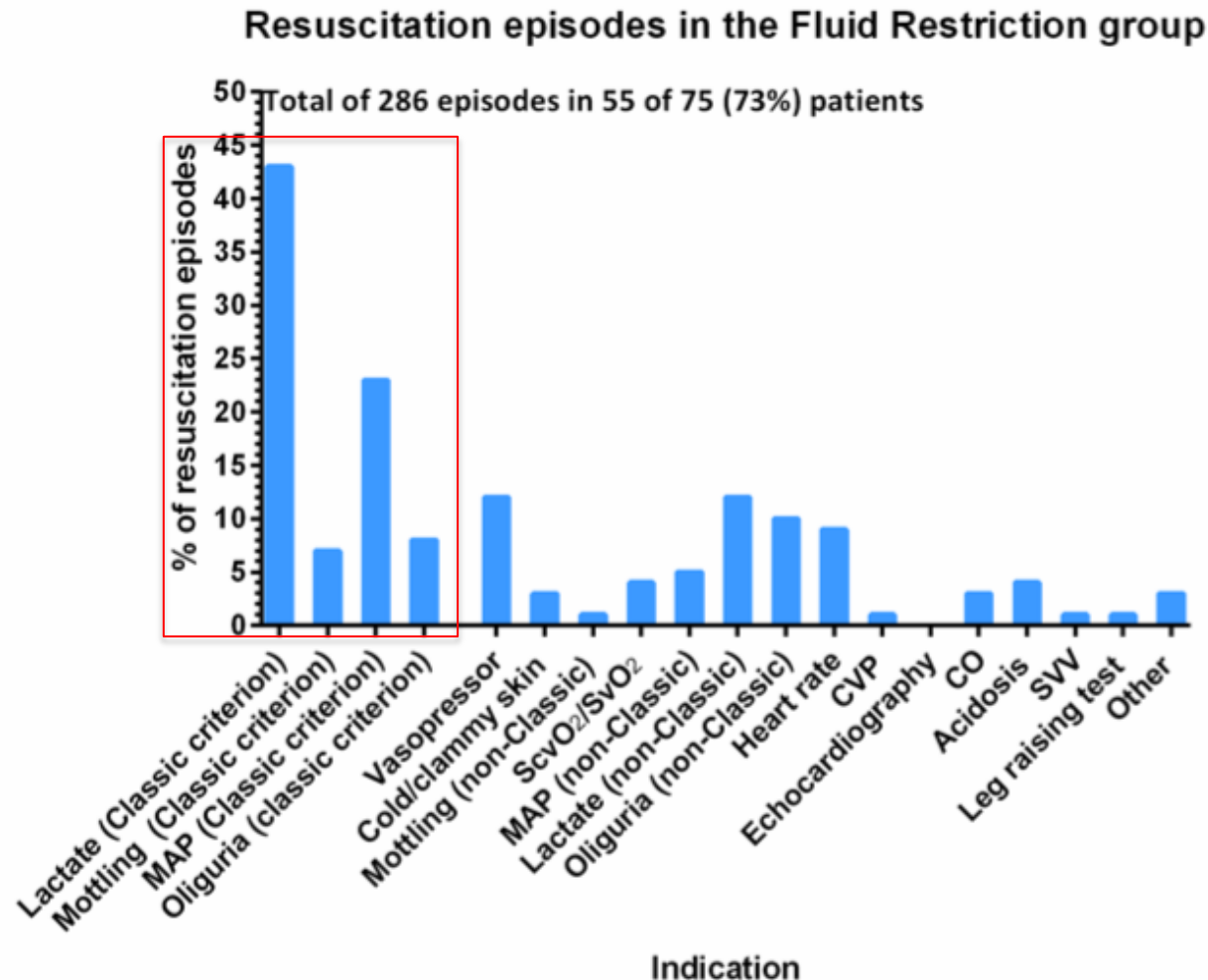
- 輸液制限群のうち55名(73%)、標準治療群のうち70名(92%)に、ランダム化後、蘇生輸液がおこなわれた($p=0.002$)
- 蘇生輸液が行われたイベント回数は、輸液制限群286回、標準治療群464回であった($p=0.003$)

Fluid protocol

	Fluid Restriction Group (N=75)		Standard Care Group (N=76)	
Variable	No. received/ no. at risk (%) [*]	Volume received for all patients at risk - mL	No. received/ no. at risk (%) [*]	Volume received for all patients at risk - mL
Ringer's solutions				
Day 1†	43/75 (57%)	500 (0-1,000)	47/76 (62%)	500 (0-1,205)
Day 2	25/71 (35%)	0 (0-500)	50/74 (68%)	591 (0-2,000)
Day 3	15/62 (24%)	0 (0-0)	32/62 (52%)	175 (0-1,000)
Day 4	10/54 (19%)	0 (0-0)	28/53 (53%)	197 (0-1,000)
Day 5	10/42 (24%)	0 (0-0)	13/44 (30%)	0 (0-278)
Day 1-5‡	58/75 (77%)	1,000 (170-2,250)	68/76 (89%)	2,000 (1,000-4,647)
Total§	62 /75 (83%)	1,200 (481-3,500)	68/76 (89%)	3,000 (1,000-6,775)

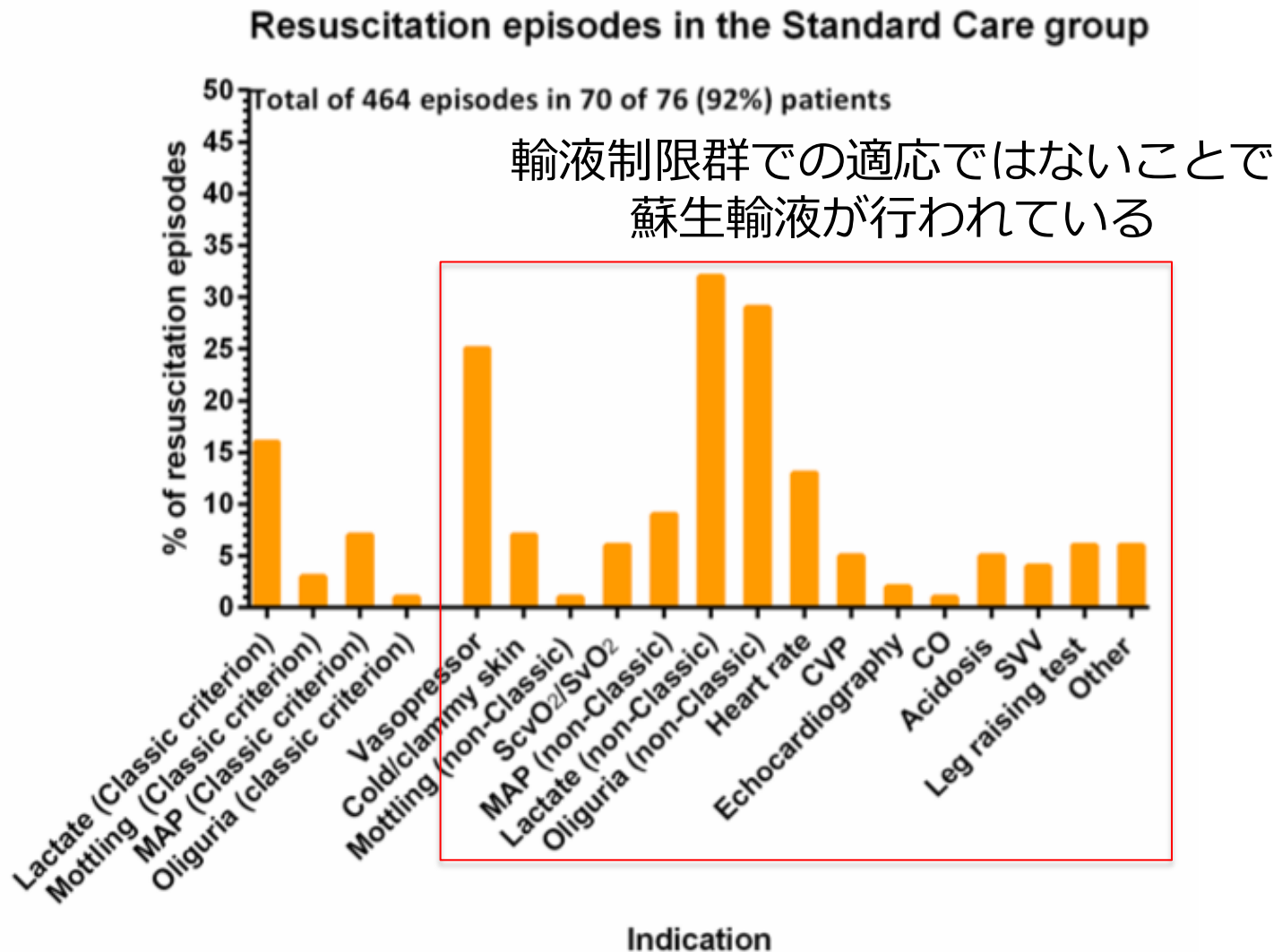
輸液制限群では、ほぼ初日のみ蘇生輸液が行われているが
標準治療群では、4日目まで蘇生輸液が行われている

Indications for fluid resuscitation episodes



輸液制限群の蘇生輸液において、80回（27名の患者）にプロトコル違反があった

Indications for fluid resuscitation episodes



Primary outcome

Outcome	Fluid restriction group (n = 75)	Standard care group (n = 76)	Fluid restriction vs. standard care (95 % CI) ^a	P value
Co-primary outcome measures				
Volumes of resuscitation fluid (mL)				
First 5 days after randomisation	500 (0 to 2500) [1687]	2000 (1000 to 4100) [2928]	-1241 (-2043 to -439)	<0.001 ^b
During ICU stay after randomisation	500 (0 to 3250) [1992]	2200 (1000 to 4750) [3399]	-1407 (-2358 to -456)	<0.001 ^b

第5病日時点およびICU在室中の蘇生輸液量は、輸液制限群の方が標準ケア群よりも少なかった（第5病日平均差-1.2L ICU在室中平均差-1.4L）

Secondary outcome

Outcome	Fluid restriction group (n = 75)	Standard care group (n = 76)	Fluid restriction vs. standard care (95 % CI) ^a	P value
Secondary outcome measures				
Total fluid input (mL) ^c				
First 5 days after randomisation	12,411 (5518 to 17,035) [11,777]	13,687 (7163 to 17,082) [12,597]	−820 (−2968 to 1329)	0.45
During ICU stay after randomisation	18,291 (5518 to 34,045) [21,459]	16,970 (7163 to 29,889) [23,495]	−2036 (−10,920 to 6848)	0.65
Cumulated fluid balance (mL)				
First 5 days after randomisation	1752 (−1153 to 3758) [2141]	2680 (407 to 5114) [3289]	−1148 (−2531 to 235)	0.06 ^b
During ICU stay after randomisation	1923 (−1964 to 5415) [2,032]	2014 (−168 to 4678) [2507]	−475 (−2254 to 1304)	0.60
Serious adverse reactions ^d				
Number of reactions per day during the ICU stay	0.14 (0 to 0.50) [0.37] ^e	0.15 (0 to 0.52) [0.33] ^e	NA	0.85 ^b

全輸液量およびバランスは両群間で統計学的有意差はみられなかった

Daily total fluid inputs

	Fluid Restriction Group (N=75)		Standard Care Group (N=76)	
Variable	No. with data/ no. at risk*	Volume received for all patients at risk - mL	No. with data/ no. at risk*	Volume received for all patients at risk - mL
Total fluid input				
Day 1†	75/75	2,036 (1,069-3,925)	76/76	2,205 (1,205-3,526)
Day 2	71/71	3,234 (2,272-4,407)	74/74	3,619 (2,194-5,117)
Day 3	62/62	3,097 (2,224-3,698)	62/62	2,980 (2,466-4,460)
Day 4	54/54	2,761 (1,900-3,814)	53/53	3,215 (2,514,-3,786)
Day 5	42/42	2,911 (2,440-3,796)	44/44	2,697 (2,027-3,445)
Day 1-5‡	75/75	12,411 (5,518-17,035)	76/76	13,687 (7,163-17,082)
Total§	75 /75	18,291 (5,518-34,045)	76/76	16,970 (7,163-29,889)

Fluid balance

Fluid balance

	No. with data/ no. in ICU	Fluid balance - ml	No. with data/ no. in ICU	Fluid balance - ml
Day 1†	75/75	556 (-263-2,187)	76/76	888 (22-2,279)
Day 2	71/71	610 (-460-1,847)	74/74	976 (412-2,313)
Day 3	62/62	165 (-662-1,395)	62/62	214 (-499-1,555)
Day 4	54/54	-60 (-1,185-645)	53/53	0 (-952-1,024)
Day 5	42/42	-60 (-1,057-623)	44/44	59 (-830-717)
Day 1-5‡	75/75	1,752 (-1,153-3,758)	76/76	2,680 (407-5,114)
Total§	75/75	1,923 (-1,964-5,415)	76/76	2,014 (-168-4,678)

Patients with protocol violations

	Fluid restriction Group (N=75)	Standard Care Group (N=76)
Criteria	No. / total no. (%)	No. / total no. (%)
Inclusion criterion not fulfilled*	5/75 (7%)	3/76 (4%)
Exclusion criterion fulfilled†	1/75 (1%)	0/75 (0%)
Intervention stopped upon request of patient or next of kin	2/75 (3%)	2/76 (3%)
Fluid resuscitation bolus given without fulfilment of Classic criteria ‡	27/75 (36%)	NA
Any colloid resuscitation episode ^d	16/75 (21%)	18/76 (24%)
Total no. of patients with one or more protocol violations	34/75 (45%)	23/76 (30%)

- ・ 輸液制限群において、27名（36%）でプロトコルに沿わずに蘇生輸液が行われた
- ・ コロイドを輸液したのは、輸液制限群で16名（21%）、標準治療群で18名（24%）であった

Secondary outcome

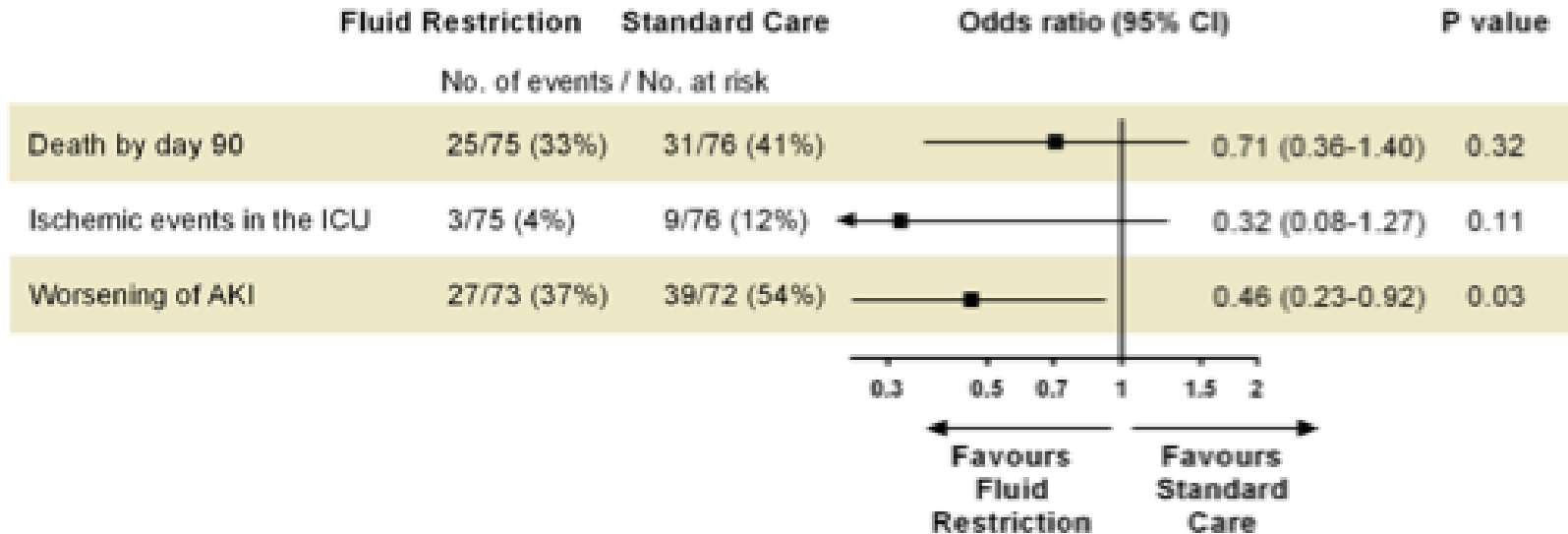
Table S14. Serious adverse reactions

	Fluid Restriction group (N=75)		Standard Care group (N=76)	
Variable	No. with event/ No. at risk (%) [*]	Days with event for all patients at risk	No. with event/ No. at risk (%) [*]	Days with event for all patients at risk
Serious adverse reactions to isotonic crystalloids – 0.9% Saline and Ringer's solutions				
Hypernatremia [†]	6/75 (8%)	0 (0-0)	8/76 (11%)	0 (0-0)
Hyperchloremic acidosis [‡]	23/75 (31%)	0 (0-1)	23/76 (30%)	0 (0-1)
Seizures [§]	0/75 (0%)	0 (0-0)	2/76 (3%)	0 (0-0)
Central pontine myelinolysis	0/75 (0%)	0 (0-0)	0/76 (0%)	0 (0-0)
Anaphylactic reaction [¶]	0/75 (0%)	0 (0-0)	0/76 (0%)	0 (0-0)
Serious adverse reactions to norepinephrine				
Cardiac arrhythmia ^{**}				
Ventricular tachyarrhythmia	0/75 (0%)	0 (0-0)	3/76 (4%)	0 (0-0)
Supraventricular tachyarrhythmia	23/75 (31%)	3 (2-6)	24/76 (32%)	3 (1-4)
Delirium ^{††}	13/75 (17%)	0 (0-0)	11/76 (14%)	0 (0-0)
Intracerebral hemorrhage ^{‡‡}	0/75 (0%)	0 (0-0)	1/76 (1%)	0 (0-0)

晶質液やNADによる副作用は2群間に有意差なし

Exploratory outcome

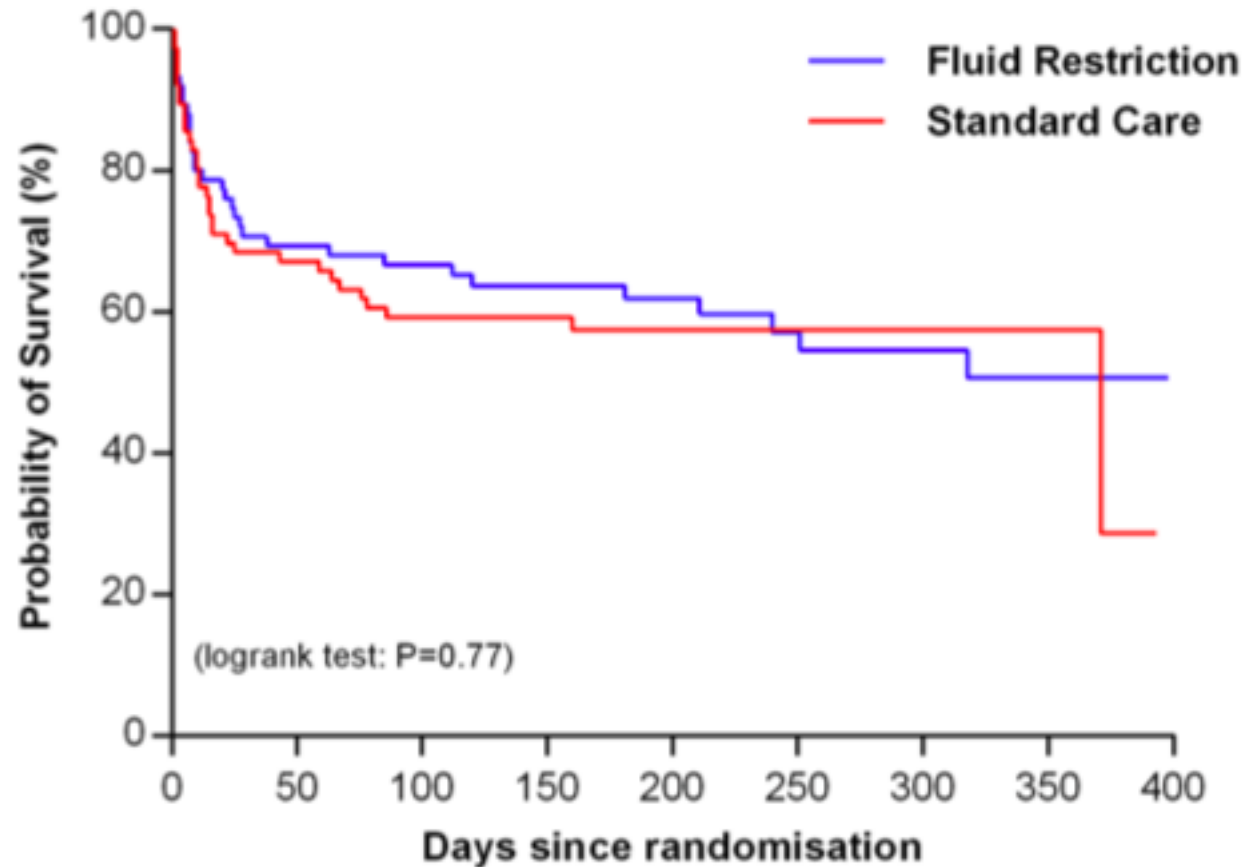
a Odds ratios of exploratory outcomes



- ・ 輸液制限群ですべての項目(虚血イベント, 急性腎障害, 90日死亡率)で有益な傾向
- ・ 急性腎障害の悪化は輸液制限群で有意に減少

Exploratory outcome

b Time to death



No. at risk

Fluid Restriction

75

47

32

15

Standard Care

76

42

24

11

結果のまとめ

- 全輸液量およびバランスまたは重篤な有害反応は両群間で統計学的有意差はみられなかった
- 蘇生輸液量は輸液制限群の方が標準ケア群よりも少なかった(第5病日時点およびICU在室中)
- 臨床的アウトカムは輸液制限群ですべての項目で有益な傾向がみられたが(急性腎障害は有意差あり)、パワーは不十分

筆者らの考察

- 制限：
 - 小規模
 - 盲検化されていない
 - 2群間に差あり(感染源が肺の割合、AKI)
 - 30ml/kgがすでに投与された
 - 術後患者が多い
 - 膠質液の使用が許可されていないが、両群でアルブミン投与された
 - 輸液制限群で3割のプロトコル違反あり

筆者らの考察

- 結論：
 - 輸液制限プロトコルで輸液制限できた
 - 蘇生輸液制限が臨床的に有用な可能性あり
 - 大規模で質の高い研究が必要

私見

- 本研究では、すでに投与されている輸液量が多いため、30mL/kg投与した時点で割り付けを開始すれば、より輸液を制限できた可能性がある
- 本研究では、limitationが多く、また臨床的アウトカムの有意差（AKI）はパワー不足であるため、このまま本研究のプロトコルを実臨床に応用することは時期尚早である

私見

- しかし、不必要な輸液をしないことで輸液量をおさえれば、臨床的アウトカムを改善させる可能性は十分にある
- 初期輸液後は、輸液反応性があり、かつ循環不全の所見を認めた場合にのみ蘇生輸液を行うことで、不必要な輸液を避けることができると考える
- さらなる多施設大規模研究に期待したい