

Journal Club

重症患者における

Balanced crystalloidと生理食塩水

2017/03/27

東京ベイ浦安市川医療センター

PGY-2 岩田 太志

本日の論文

ORIGINAL ARTICLE

Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults

Matthew W. Semler, M.D., Wesley H. Self, M.D., M.P.H.,
Jonathan P. Wanderer, M.D., Jesse M. Ehrenfeld, M.D., M.P.H.,
Li Wang, M.S., Daniel W. Byrne, M.S., Joanna L. Stollings, Pharm.D.,
Avinash B. Kumar, M.D., Christopher G. Hughes, M.D.,
Antonio Hernandez, M.D., Oscar D. Guillaumondegui, M.D., M.P.H.,
Addison K. May, M.D., Liza Weavind, M.B., B.Ch., Jonathan D. Casey, M.D.,
Edward D. Siew, M.D., Andrew D. Shaw, M.B., Gordon R. Bernard, M.D.,
and Todd W. Rice, M.D., for the SMART Investigators
and the Pragmatic Critical Care Research Group*

Introduction

蘇生輸液の主役である晶質液

- 1832年 Thomas Aitchison Latta

コレラ流行中に、NaCl 0.5%とNaHCO₃ 0.2%を含む輸液製剤を経静脈投与

- 1883年 Sydney Ringer

世界で初めてNaClの他にCa、Kを配合した輸液製剤 **リンゲル液**を開発

- 1932年 Alexis Frank Hartmann

小児の胃腸炎にリンゲル液に乳酸を添加した**乳酸リンゲル液**を投与

晶質液の種類と組成

成分 (mEq/L)	血漿	生食 0.9%Na Cl	乳酸 リンゲル	酢酸 リンゲル	重炭酸 リンゲル	Plasma- Lyte A
Na	131-145	154	130	130	130	140
K	4.5-5.0		4	4	4	5
Ca	2.2-2.6		3	3	3	
Mg	0.8-1.0				2	1.5
Cl	94-111	154	109	109	109	98
乳酸	1-2		28			
酢酸				28		27
その他					重炭酸28 クエン酸4	グルコン酸 23mmol/L

本邦での晶質液の薬価



179円



200円



130円

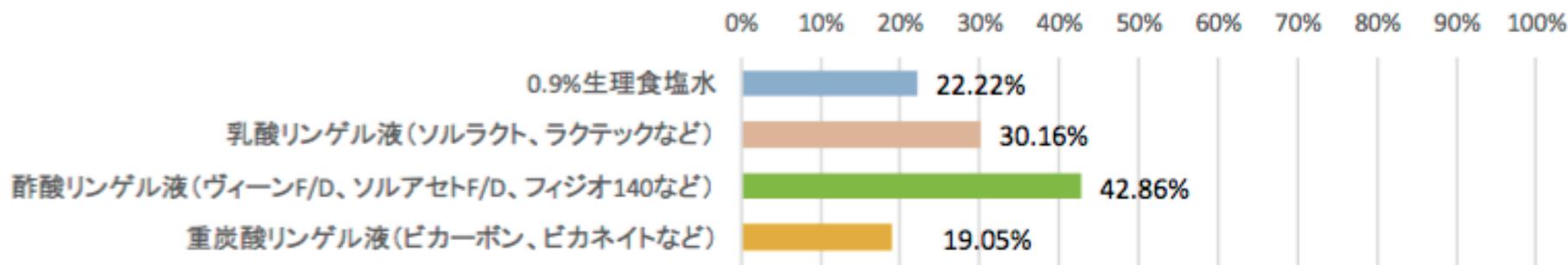


224円

本邦での各晶質液の選択

質問 6. 初期蘇生補液を行う際に、あなた（もしくはあなたのチーム）がまず使用する製剤は以下のどれですか？ただし、Alb 4.0 g/dL と仮定します。第一選択から第三選択までお答えください。

<1. 第一選択>



JSEPTIC 簡単アンケート第 63 弾：輸液・ボリューム管理

回答者数：63 名

(2017 年 8 月実施)

生理食塩水の有害性

- 生理食塩水は**Cl**を多く含むことにより、

アシドーシス *Shock*. 1998 May;9(5):364-8

炎症 *Chest*. 2006 Oct;130(4):962-7

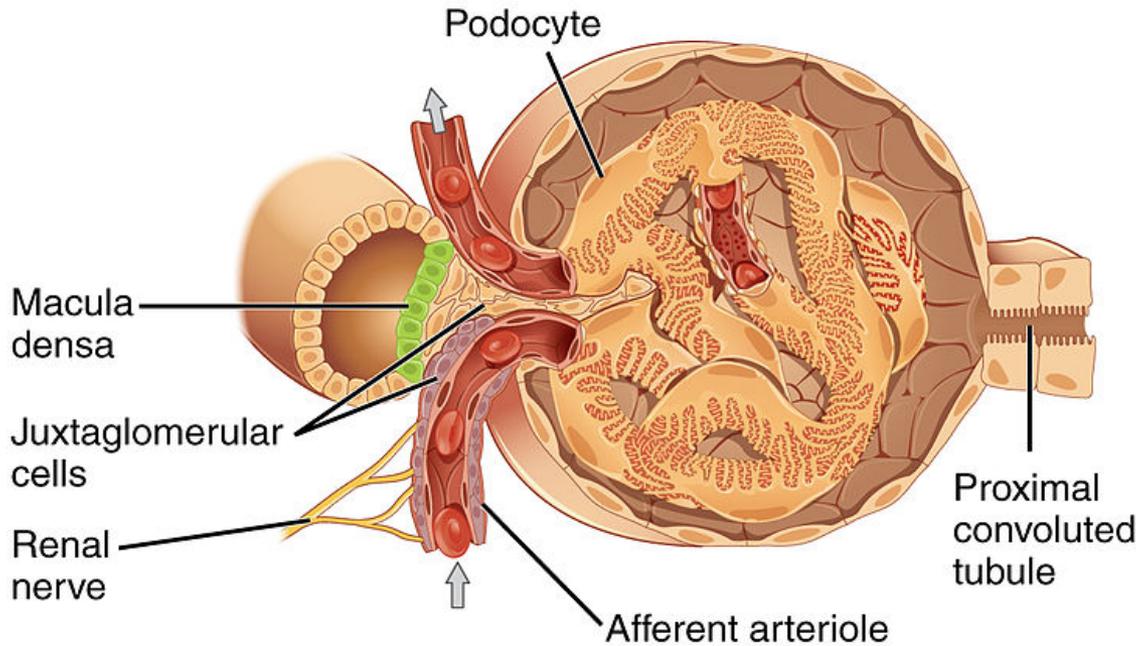
腎血管収縮 *J Clin Invest* 983 Mar;71(3):726-35.

AKI *Crit Care Med*. 2014 Apr;42(4):e270-8

死亡 *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):300-5

を増加させる可能性がこれまで示唆されてきた。

Clの腎臓への影響



緻密斑：Cl濃度増加

輸入細動脈収縮

糸球体濾過量減少

生体反応を逸脱した生理食塩水によるCl負荷は、腎機能障害の要因となる可能性がある。

Clinical Question

重症患者において

balanced crystalloidと**生理食塩水**
のどちらを投与するのが良いか？

これまでの流れ

- 健常な成人における二重盲検化試験で、2Lの生食投与はPlasma-Lyteよりも**腎血流量、腎皮質灌流量を低下**させることが示された。
Ann Surg. 2012 Jul;256(1):18-24

- 非盲検的な前向き研究では、Clを多く含む生食や4%アルブミンの代わりに、Clの少ないソルトマン液やPlasma-Lyteを用いると、**AKI、腎代替療法の導入が減少**していた。
JAMA. 2012;308(15):1566-1572

- 重症患者・周術期患者におけるメタアナリシスにおいて、生食投与はClの少ない晶質液より**AKI、高Cl性代謝性アシドーシス、輸血量、人工呼吸器使用時間を増加**させる傾向があることが示唆された。
Br J Surg. 2015 Jan;102(1):24-36

これまでの流れ

SPLIT trial (2015); **S**aline vs **PL**-148 for **I**CU fluid **T**herapy

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 Mehrrens, RN; John Myburgh, PhD; Alex Psirides, FCICM; Sumeet Reddy, MBChB; Rinaldo Bellomo, FCICM; for the SPLIT Investigators and the ANZICS CTG

SPLIT trial(2015)

P	ICUに入室し、晶質液輸液を要した全患者
I	生理食塩水
C	PL-148(緩衝晶質液)
O	急性腎障害(Crがベースの2倍以上 or $Cr \geq 4.0$)

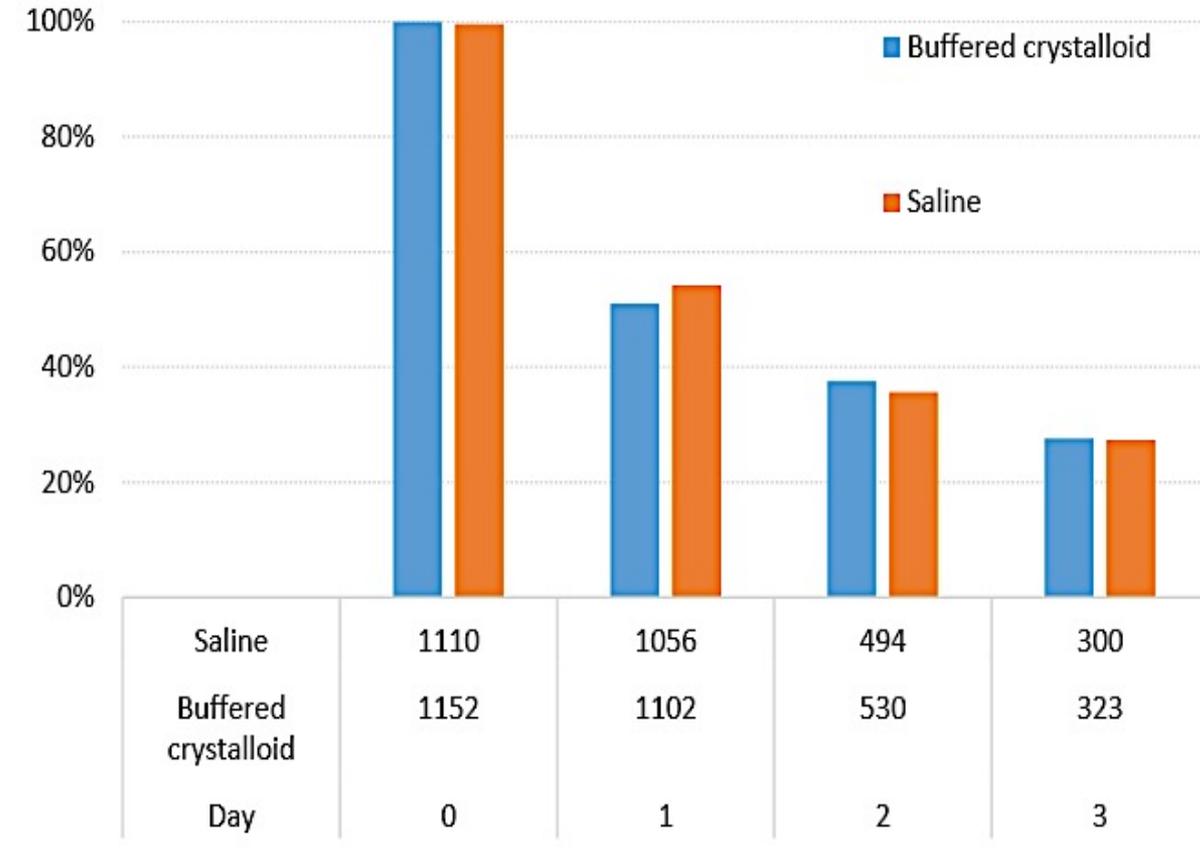
【Results】

- **AKI発生率、RRT施行率、Cre上昇、ICU滞在日数、院内滞在日数、呼吸器使用率、使用期間、院内死亡率**において、**両群で有意な差を認めなかった。**
- 死亡率に関しては**1%のabsolute difference**を認めた。

患者背景

- 60歳以上, 2/3が男性
- **術後患者が7割**と多く、その中でも**予定手術患者が約半数**を占めていた。
- **心外患者が5割以上**と多い。
- ER/一般床からの入室は**1割程度**。
- APACHE II は14点と比較的軽症だった。

ICU入室後の輸液量



- ICU在室中の輸液量の平均は2L

SPLIT trialの問題点

- サンプルサイズ計算が事前にされていなかった(n=3346)
- 2/3もの臨床医は試薬の内容が分かってしまったため、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%以上の患者に割り当て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。
- ICU在室中の輸液量の平均が2Lと少ない
- 対象患者の重症度がそれほど高くない。
(APACHE II score の中央値14)
- ほとんどが術後患者であった。

**結局生理食塩水は
有害なのか？**

本日の論文(SMART)

Isotonic **S**olution and **M**ajor **A**dverse **R**enal Events **T**rial

ORIGINAL ARTICLE

Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults

Matthew W. Semler, M.D., Wesley H. Self, M.D., M.P.H.,
Jonathan P. Wanderer, M.D., Jesse M. Ehrenfeld, M.D., M.P.H.,
Li Wang, M.S., Daniel W. Byrne, M.S., Joanna L. Stollings, Pharm.D.,
Avinash B. Kumar, M.D., Christopher G. Hughes, M.D.,
Antonio Hernandez, M.D., Oscar D. Guillaumondegui, M.D., M.P.H.,
Addison K. May, M.D., Liza Weavind, M.B., B.Ch., Jonathan D. Casey, M.D.,
Edward D. Siew, M.D., Andrew D. Shaw, M.B., Gordon R. Bernard, M.D.,
and Todd W. Rice, M.D., for the SMART Investigators
and the Pragmatic Critical Care Research Group*

N Engl J Med 2018; 378:829-839

PICO

P	18歳以上のICUに入室した全ての患者
I	生理食塩水
C	PL-148または乳酸リンゲル液(緩衝晶質液)
O	30日以内の Major Adverse Kidney Event

Method

Design

研究スタイル：

Vanderbilt University Medical Centerの5つのICU
非盲検

クラスターランダム化(施設、月ごとにランダム化)

Multiple-crossover(一定の休息期間をおいて入れ替える)

割り当て前に計画について公開した(Trials 2017;18:129)

期間：

2015年6月1日～2017年4月30日

各ICUの特徴

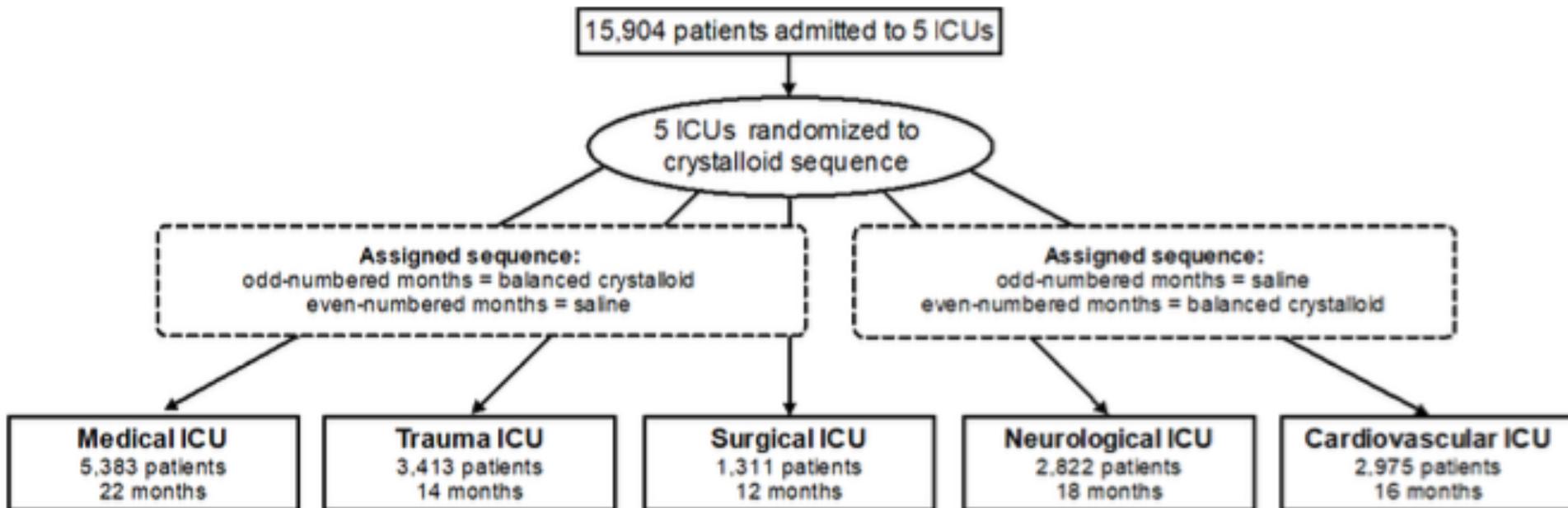
- **Medical ICU** - 34床、呼吸器集中治療医が内科疾患の重症患者を管理
- **Neuro ICU** - 22床、脳卒中をはじめとした神経内科・脳外科疾患を管理
- **Cardiac ICU** - 27床、MI・心不全・心外術後・ECMO/VADなどを管理
- **Trauma ICU** - 31床、Level 1 trauma center であるため重症外傷患者を管理
- **Surgical ICU** - 22床、術後ICU
- 研究前の1年間では、全ICUの晶質液使用のうち、68.9%が生食、31.1%がbalanced Crystalloidを使用

Population

- 18歳以上の期間中にICUに入室した**15,802人**の全患者
- 退院後に再入院した場合も含み、これについてはsensitivity analysisで分析した。
- ERから一般床に入院した患者については、別の**SALT-ED trial**で分析した。

Randomization

- 各々のICUは奇数月・偶数月でどちらを使用するかランダムに割り付けた。
- 手術室、ERでも一貫性を持たせるため、大多数をERから入室させる3つのICU、同様に手術室からが多い2つのICUは一緒にランダム化した。



Randomization

	Jun	Jul	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sept	Oct	Nov	Dec	Jan	Feb	Mar	Apr
	2015							2016												2017			
Medical	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	
Neuro					B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	
Cardiac							B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	
Trauma									B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	
Surgical												B	S	B	S	B	S	B	S	B	S	B	S



生理食塩水



Balanced Crystalloids

Treatment

Saline : 0.9%生理食塩水

緩衝晶質液 : 乳酸リンゲルまたはPlasma-LyteA

	血漿	生食	Plasma-Lyte A	乳酸リンゲル
Na	131-145	154	140	130
K	4.5-5.0		5	4.0
Ca	2.2-2.6			3.0
Mg	0.8-1.0		1.5	
Cl	94-111	154	98	109
乳酸	1-2			28
酢酸			27	
その他			グルコン酸 23mmol/L	

Treatment

- ER、手術室と連携し、ICUへの入室することになったり入院中に手術を受ける場合も割り当て通りに晶質液を使用した。
- 高K血症、脳外傷の場合は緩衝晶質液は使用しにくいので、その場合は臨床医の判断で生食を投与した。
- 月をまたいだ場合には生食、リンゲル液の両者が投与されることになるが、これについては prespecified sensitivity analysis で分析した。

Outcomes

Primary outcome :

- 30日以内のMajor adverse kidney event
死亡
新規の腎代替療法
腎機能障害の残存(ベースのCreの2倍以上)
- 追跡は退院または30日の時点で終了した
- 割り付けを知らない研究者が、カルテレビューにて、新規の腎代替療法の開始および導入の適応を確認

Outcomes

Secondary outcome :

ICU退室前、30日、60日時点での院内死亡率

ICU退室までの日数

血管収縮薬が切れるまでの日数

割り付けから28日間RRTを使用しない率

残存する腎機能障害

Stage2以上のAKI(KDIGO)

入院中のクレアチニンの最大値

退院前の最終クレアチニン

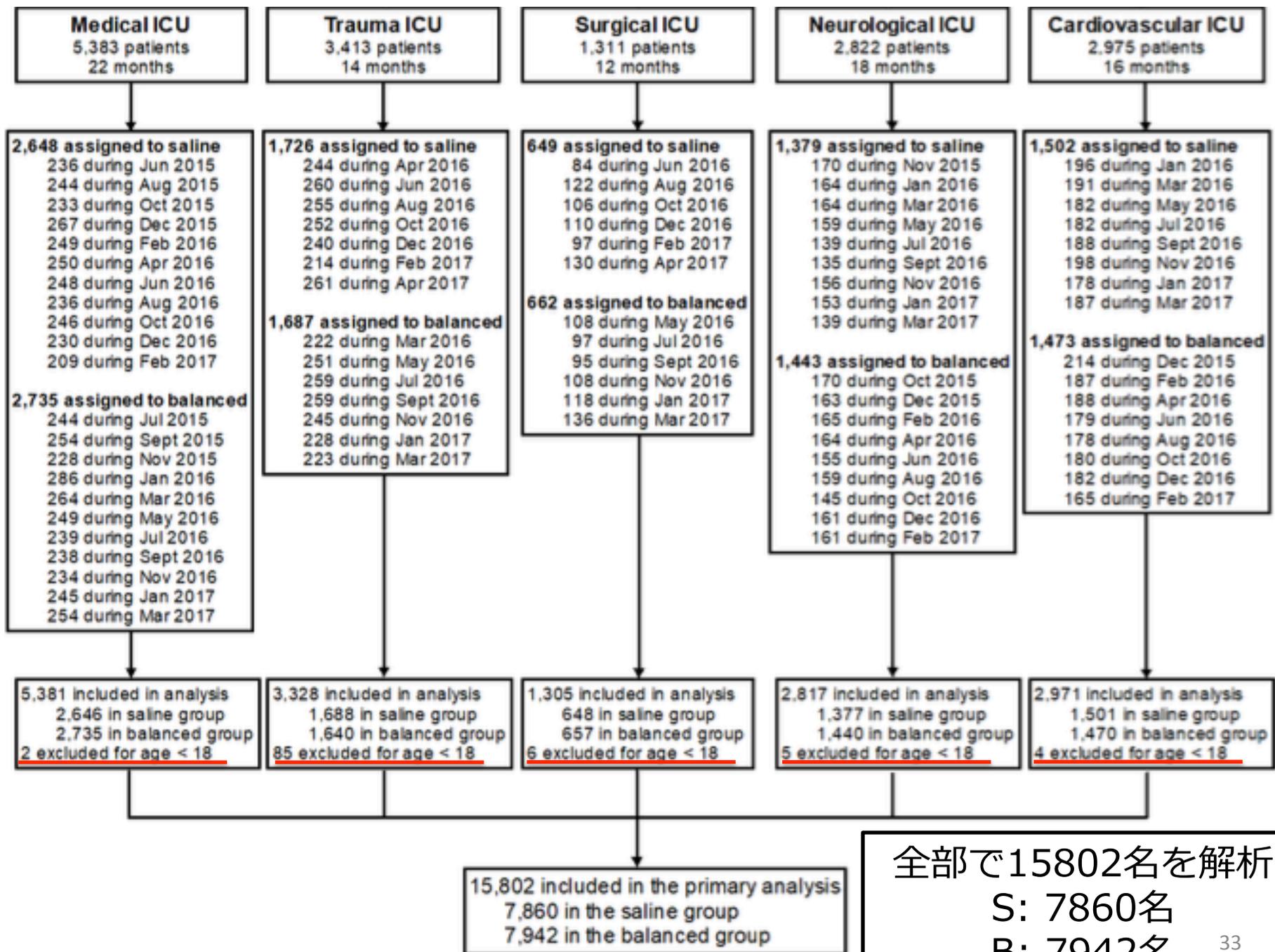
Statistical Analysis

- 先行研究から、生食群でのPrimary outcome発生率を22%と予測
Crit Care 2013; 17: R25.
- さらに先行研究よりbalanced crystalloidsの使用により12%のrelative differenceを検出できると予測し、研究期間60 unit-months、のべ8000人の患者が必要と算出
JAMA 2015; 314:1701-10.
Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 1362-72.
- しかし研究開始前1年間での、**生食群でのPrimary outcome発生率が15%**であったため、再度サンプルサイズを計算
- **Power 90%、type I error 0.05**として、**relative difference 12% (absolute difference 1.9%)**を検出するためのサンプルサイズを、**のべ82 unit-months、14000人の患者が必要と算出**

Statistical Analysis

- 解析はintention-to-treat fashionで施行
- Primary outcomeは、generalized, linear, mixed-effects modelを用いて解析
- Fixed effectとして、割付グループ・年齢・性別・人種・入院ソース・人工呼吸器管理・血管作動薬・敗血症・TBI、random effectとして、入室したICU
- Respecified secondary analysisはまず、各群を比較し、次にICUのタイプ、30日を通して投与された総量など2nd outcomeについてサブグループ解析を行った。次にベースのCreといったmissing dataに対する感度分析を行った。その後cross-over解析などを行った。その他群間差はMann-Whitney rank-sum testで連続変数を、カテゴリー変数に関しては χ^2 検定を用いて行った。
- 中間解析より、 $P < 0.048$ が統計的に優位であることとした。
- R ver 3.3.0を用いて解析

Results



全部で15802名を解析
 S: 7860名
 B: 7942名

Table 1. Participant Characteristics at Baseline.*

Characteristic	Balanced Crystalloids (N=7942)	Saline (N=7860)
Age — yr		
Median	58	58
Interquartile range	44–69	44–69
Male sex — no. (%)	4540 (57.2)	4557 (58.0)
White race — no. (%)†	6384 (80.4)	6322 (80.4)
Weight — kg‡		
Median	80	79
Interquartile range	69–96	68–95
Coexisting renal conditions — no. (%)		
Chronic kidney disease of stage 3 or higher§	1388 (17.5)	1360 (17.3)
Previous receipt of renal-replacement therapy — no. (%)	384 (4.8)	402 (5.1)
Source of admission to ICU — no. (%)		
Emergency department	3975 (50.1)	3997 (50.9)
Operating room	1732 (21.8)	1649 (21.0)
Transfer from another hospital	1038 (13.1)	1018 (13.0)
Hospital ward	788 (9.9)	780 (9.9)
Outpatient	363 (4.6)	359 (4.6)
Another ICU within hospital	46 (0.6)	57 (0.7)

Diagnosis on ICU admission — no. (%)		
<u>Sepsis or septic shock</u>	1167 (14.7)	1169 (14.9)
Traumatic brain injury	698 (8.8)	665 (8.5)
<u>Mechanical ventilation — no. (%)</u>	2723 (34.3)	2731 (34.7)
<u>Vasopressors — no. (%)</u>	2094 (26.4)	2058 (26.2)
Mean predicted risk of in-hospital death — % (95% CI)¶	9.4 (9.0–9.9)	9.6 (9.2–10.0)
Baseline creatinine level — mg/dl		
<u>Median</u>	0.89	0.89
Interquartile range	0.74–1.10	0.74–1.10
Acute kidney injury of stage 2 or higher — no. (%)**	681 (8.6)	643 (8.2)

年齢の中央値は58歳、57.6%が男性

1/3が人工呼吸器を、1/4が血管収縮薬を使用

各項目に両群間の有意差はなし

		Balanced	Saline
Most recent value in 12 months prior to hospitalization*	n	(n = 7942)	(n = 7860)
Plasma sodium, mmol/L	7677	139 [136-141]	139 [136-141]
Plasma potassium, mmol/L	7675	4.2 [3.8-4.5]	4.1 [3.8-4.5]
Plasma chloride, mmol/L	7675	103 [100-106]	103 [100-106]
Plasma bicarbonate, mmol/L	7675	25 [22-27]	25 [22-27]
Plasma blood urea nitrogen, mg/dL	7677	17 [12-25]	17 [12-25]
Plasma creatinine, mg/dL	7770	0.94 [0.77-1.31]	0.95 [0.76-1.32]
First value between hospitalization and ICU admission†			
Plasma sodium, mmol/L	11562	138 [135-140]	138 [136-141]
Plasma potassium, mmol/L	11558	4.1 [3.7-4.5]	4.1 [3.7-4.5]
Plasma chloride, mmol/L	11547	104 [100-107]	104 [100-108]
Plasma bicarbonate, mmol/L	11505	22 [20-25]	22 [20-25]
Plasma blood urea nitrogen, mg/dL	11547	17 [12-27]	17 [12-27]
Plasma creatinine, mg/dL	11583	1.0 [0.8-1.4]	1.0 [0.8-1.5]

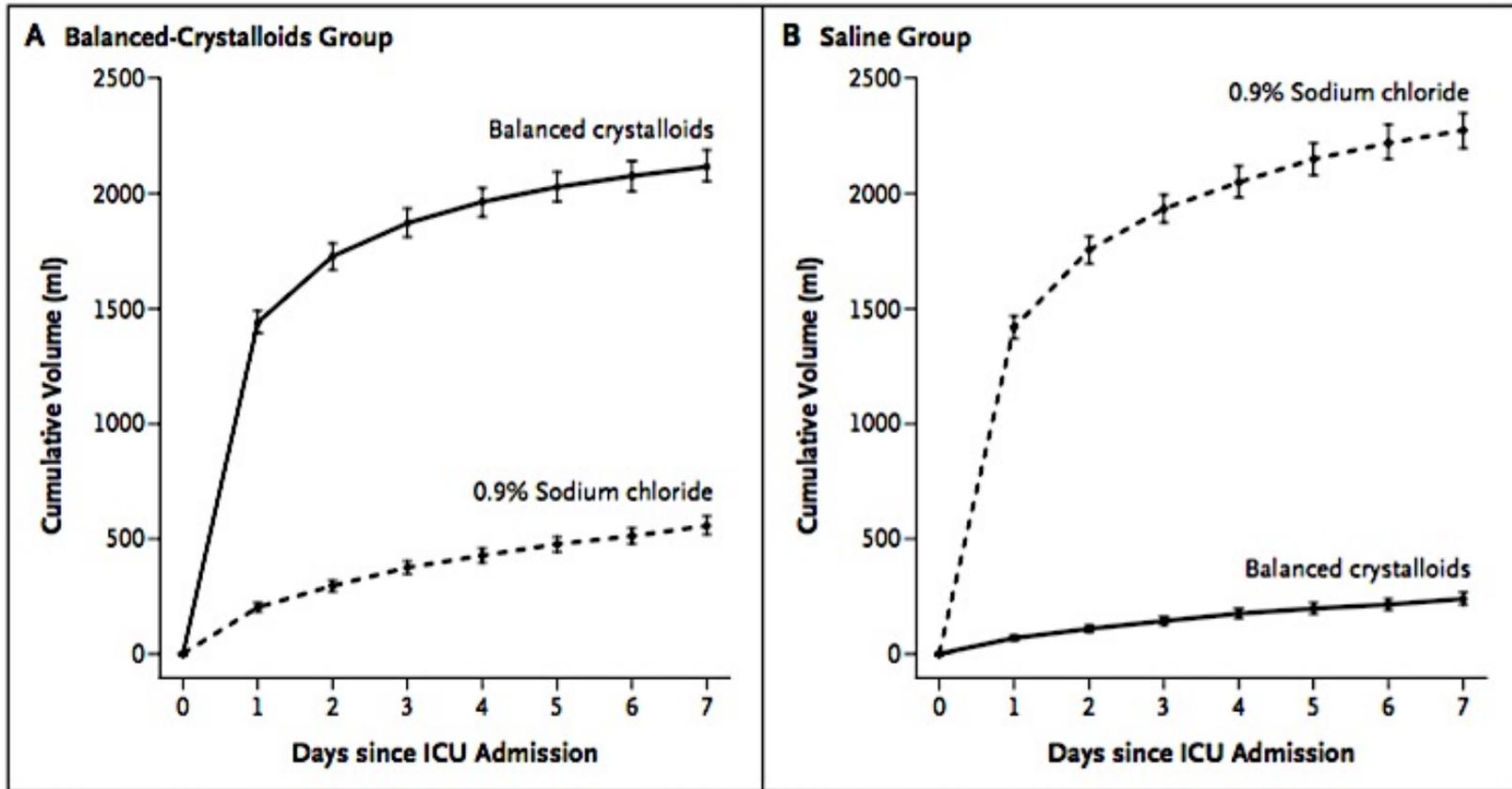
ベースラインの電解質、特にClは
両群間で変わりなし

ICU入室前までの輸液量

	Balanced Crystalloid (n = 7942)	Saline (n = 7860)	P value
Overall			
0.9% sodium chloride, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 0]; 125 ± 465	0 [0 – 250]; 400 ± 896	<0.001
Balanced crystalloid, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 1200]; 790 ± 1329	0 [0 – 400]; 476 ± 1073	<0.001
Medical ICU			
0.9% sodium chloride, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 0]; 212 ± 629	0 [0 – 1000]; 700 ± 1158	<0.001
Balanced crystalloid, median [IQR]; mean ± SD, mL	[0 – 1000]; 676 ± 1250	0 [0 – 0]; 178 ± 632	<0.001
Trauma ICU			
0.9% sodium chloride, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 0]; 14 ± 159	0 [0 – 0]; 167 ± 420	<0.001
Balanced crystalloid, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 400]; 381 ± 863	0 [0 – 0]; 184 ± 691	<0.001
Cardiac ICU			
0.9% sodium chloride, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 0]; 60 ± 296	0 [0 – 0]; 40 ± 198	0.49
Balanced crystalloid, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 1500]; 761 ± 1069	456 [0 – 1450]; 807 ± 1038	0.02
Neurological ICU			
0.9% sodium chloride, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 0]; 144 ± 427	0 [0 – 500]; 488 ± 1009	<0.001
Balanced crystalloid, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 1600]; 899 ± 1384	0 [0 – 600]; 463 ± 954	<0.001
Surgical ICU			
0.9% sodium chloride, median [IQR]; mean ± SD, mL	0 [0 – 0]; 149 ± 492	0 [0 – 500]; 428 ± 849	<0.001
Balanced crystalloid, median [IQR]; mean ± SD, mL	1900 [0 – 3200]; 2125 ± 2006	1200 [0 – 2900]; 1724 ± 2074	<0.001

全患者におけるICU入室前の輸液量は
両群とも中央値 0mL

ICUで投与された晶質液

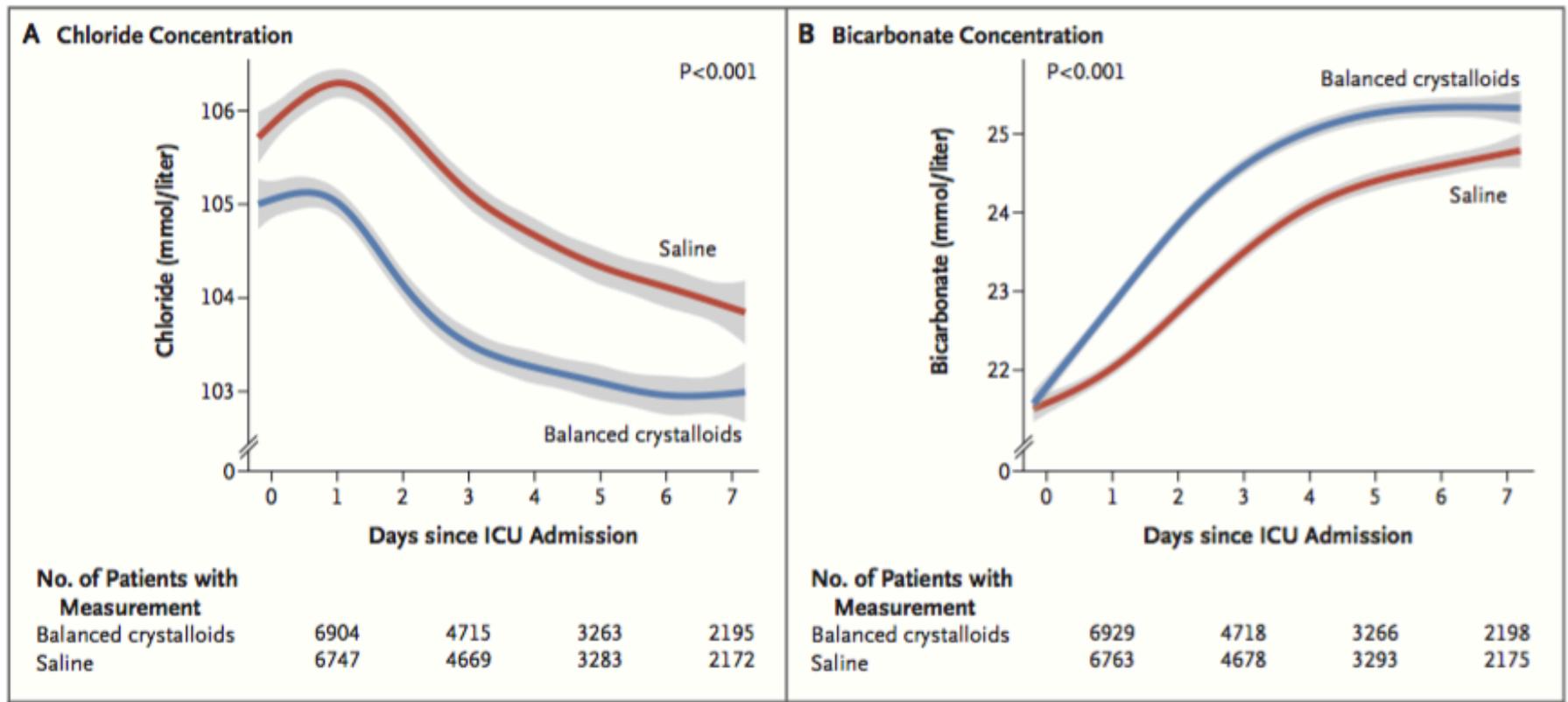


- 緩衝晶質液では中央値1000ml (IQR, 0-3210ml) 、生食群では1020ml(0-3500ml)が追跡期間中の投与量であった。
- 緩衝晶質液で426人 (5.4%)、生食群で343人 (4.4%) が月をまたいで2種類を投与された。
- 膠質液や輸血、投与薬などに関しては有意差は認めなかった。

入室期間中の輸液量

	Balanced Crystalloid (n = 7942)	Saline (n = 7860)	P value
0.9% sodium chloride, median [IQR]; mean ± SD, mL			
In the 24 hours prior to ICU admission	0 [0 – 0]; 125 ± 465	0 [0 – 250]; 400 ± 896	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 3	0 [0 – 0]; 374 ± 1300	1000 [0 – 2900]; 1935 ± 2873	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 7	0 [0 – 0]; 556 ± 1789	1000 [0 – 3231]; 2275 ± 3488	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 14	0 [0 – 0]; 727 ± 2488	1000 [0 – 3440]; 2468 ± 4080	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 30	0 [0 – 77]; 832 ± 3003	1020 [0 – 3500]; 2569 ± 4475	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through ICU transfer	0 [0 – 0]; 492 ± 2303	1000 [0 – 3000]; 2171 ± 3942	<0.001
Prior to an ICU crossover in fluid assignment	0 [0 – 0]; 323 ± 1571	1000 [0 – 3000]; 2122 ± 3763	<0.001
After an ICU crossover in fluid assignment	0 [0 – 0]; 169 ± 1563	0 [0 – 0]; 49 ± 943	<0.001
Cumulative volume from ICU transfer to hospital discharge	0 [0 – 0]; 364 ± 2008	0 [0 – 0]; 420 ± 2036	0.01
Balanced crystalloid, median [IQR]; mean ± SD, mL			
In the 24 hours prior to ICU admission	0 [0 – 1200]; 790 ± 1329	0 [0 – 400]; 476 ± 1073	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 3	1000 [0 – 2836]; 1872 ± 2744	0 [0 – 0]; 142 ± 859	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 7	1000 [0 – 3000]; 2117 ± 3157	0 [0 – 0]; 238 ± 1244	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 14	1000 [0 – 3155]; 2237 ± 3446	0 [0 – 0]; 318 ± 1574	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through day 30	1000 [0 – 3210]; 2274 ± 3553	0 [0 – 0]; 374 ± 1795	<0.001
Cumulative volume from ICU admission through ICU transfer	1000 [0 – 3000]; 2083 ± 3310	0 [0 – 0]; 216 ± 1394	<0.001
Prior to an ICU crossover in fluid assignment	1000 [0 – 3000]; 2074 ± 3303	0 [0 – 0]; 70 ± 652	<0.001
After an ICU crossover in fluid assignment	0 [0 – 0]; 9 ± 166	0 [0 – 0]; 146 ± 1222	<0.001
Cumulative volume from ICU transfer to hospital discharge	0 [0 – 0]; 197 ± 1152	0 [0 – 0]; 167 ± 1163	0.07

血中のCl, HCO₃の濃度



- 緩衝晶質液では [Cl] が110を超えたのは24.5%.生食では35.6% (P<0.001)
- HCO₃が20以下になったのは 緩衝晶質液35.2% vs 生食 42.1% P<0.001と、生食の方がHCO₃濃度が低かった。
- これらの差は、投与量が多ければ多いほど顕著だった。

Primary outcome

Outcome	Balanced Crystalloids (N = 7942)	Saline (N = 7860)	Adjusted Odds Ratio (95% CI) [†]	P Value [†]
Primary outcome				
Major adverse kidney event within 30 days — no. (%)‡	1139 (14.3)	1211 (15.4)	0.90 (0.82 to 0.99)	0.04
Components of primary outcome				
In-hospital death before 30 days — no. (%)	818 (10.3)	875 (11.1)	0.90 (0.80 to 1.01)	0.06
Receipt of new renal-replacement therapy — no./total no. (%)§	189/7558 (2.5)	220/7458 (2.9)	0.84 (0.68 to 1.02)	0.08
Among survivors	106/6787 (1.6)	117/6657 (1.8)		
Final creatinine level ≥200% of baseline — no./total no. (%)§	487/7558 (6.4)	494/7458 (6.6)	0.96 (0.84 to 1.11)	0.60
Among survivors	259/6787 (3.8)	273/6657 (4.1)		
Among survivors without new renal-replacement therapy	215/6681 (3.2)	219/6540 (3.3)		

Primary outcomeである
30日以内のMajor adverse kidney eventは、

生食群15.4%、緩衝晶質液群14.3%

有意に生食群で高い (P=0.04) (NNT=94)

Primary outcome 感度分析

Analysis	n	Odds Ratio	95% CI	P Value
Primary analysis (intention-to-treat) Generalized linear mixed-effects model for the primary outcome of MAKE30 with fixed effects (group assignment, age, sex, race, source of admission, mechanical ventilation, vasopressor receipt, diagnosis of sepsis, and diagnosis of traumatic brain injury) and random effects (ICU)	15,802	0.90	0.82-0.99	0.04
Modified intention-to-treat The primary analysis was repeated among patients for whom \geq 500 ml of isotonic crystalloid was ordered in the 72 hours after ICU admission	11,123	0.91	0.81-1.02	0.09
“Washout period” analysis The primary analysis was repeated excluding patients admitted in the 7 days prior to a crossover in ICU crystalloid assignment (simulating a washout period)	12,487	0.91	0.82-1.02	0.11
Excluding patients who experienced crossover or ICU transfer The primary analysis was repeated excluding patients who remained in the ICU through a crossover in crystalloid assignment or who were transferred between study ICUs	12,091	0.93	0.83-1.05	0.25
First ICU admission The primary analysis was repeated including only the first ICU admission in the study for each patient	13,949	0.91	0.82 – 1.01	0.09

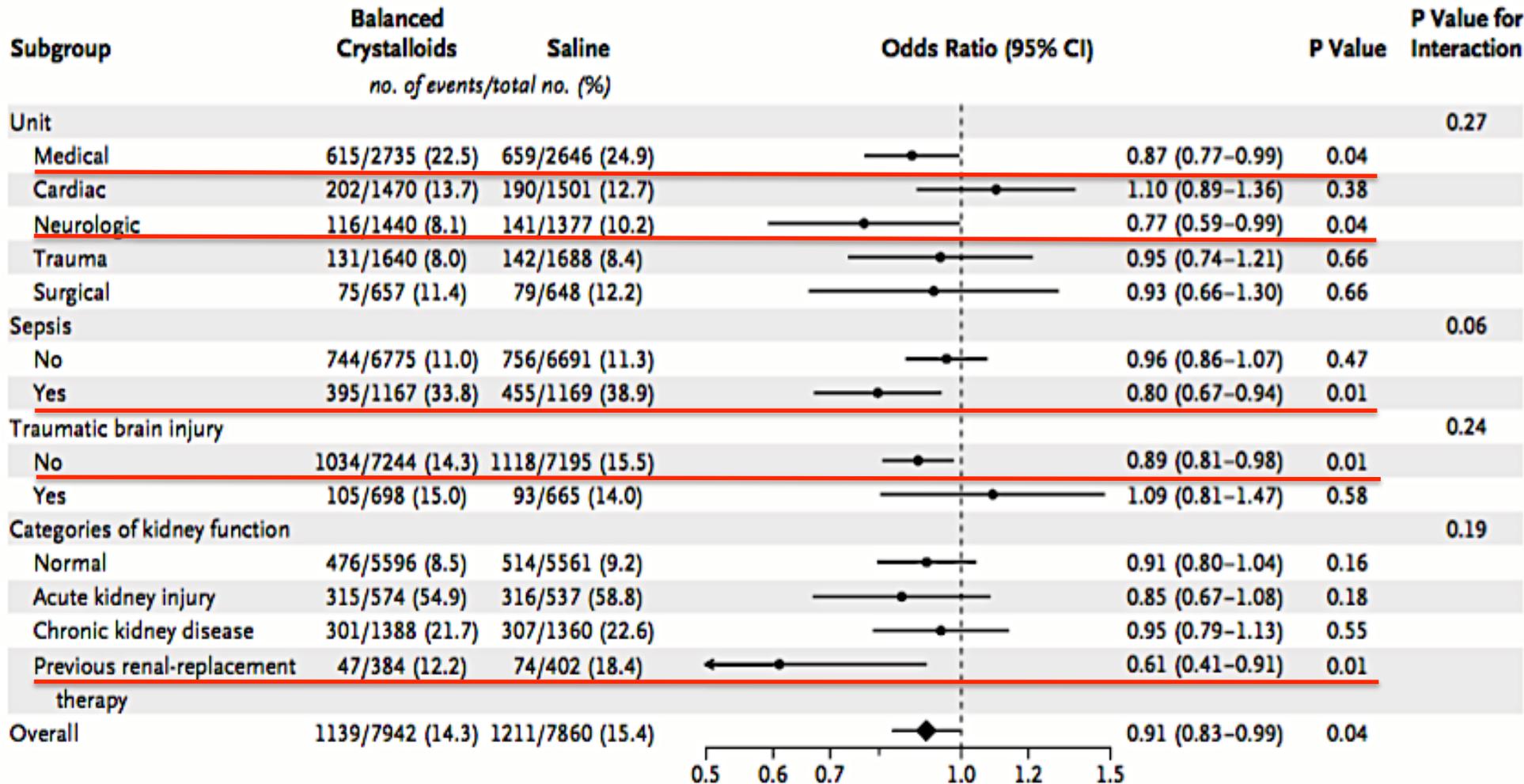
Primary outcome 感度分析

Alternative approaches to baseline creatinine				
The primary analysis was repeated among the 14,113 patients (89.3%) with a measured creatinine between 12 months prior to hospital admission and enrollment ('complete cases')	14,113	0.87	0.79 – 0.97	0.01
Alternative approaches to multivariable modeling				
Generalized linear mixed-effects model used for the primary intention-to-treat analysis (as above) with the additional covariate of predicted in-hospital mortality as a fixed effect	15,802	0.88	0.79-0.98	0.02
Generalized linear mixed-effects model for the primary outcome of MAKE30 with group assignment and time from	15,802	0.91	0.83-0.99	0.04

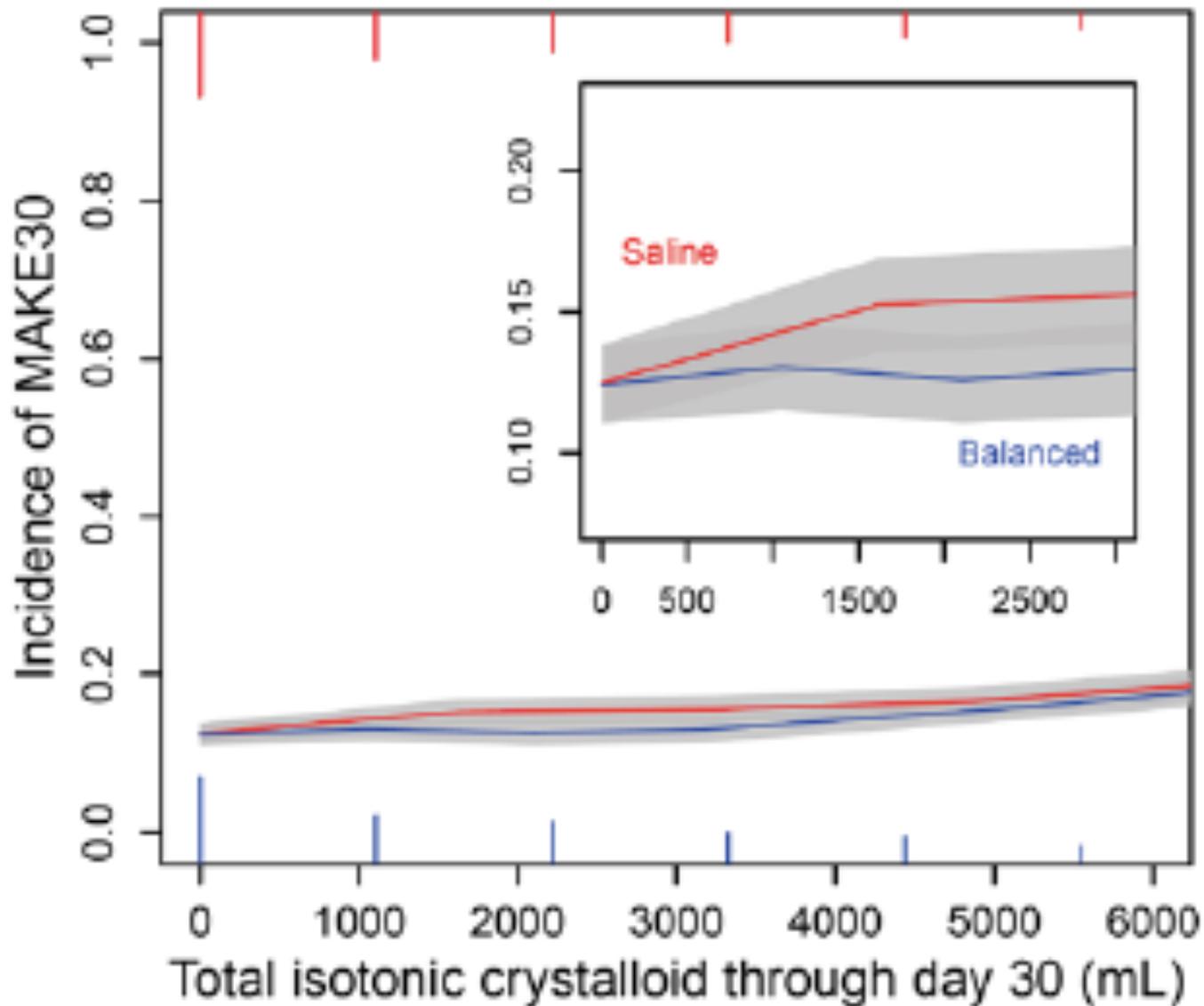
感度分析でprimary outcomeの
有意差が消失したのは、

入院後72時間で500mL以上の輸液をした患者群
割り付けが切り替わる1週間以内に入院した患者を除外した群
実際に割り付けが切り替わった患者を除外した群
1回目のICU入室に限った群

Primary outcomeのサブグループ解析



内科ICU、Neuro ICU、敗血症患者、TBIでない患者、すでに透析されている患者、のサブグループ解析で、緩衝晶質液群でprimary outcomeが有意に良好



トータルの輸液量が多ければ多いほど、
Primary outcomeの差が大きかった

Secondary outcome

Secondary outcomes	Balanced Crystalloids (N=7942)	Saline (N=7860)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)†	P Value†
In-hospital death — no. (%)				
Before ICU discharge	528 (6.6)	572 (7.3)	0.89 (0.78 to 1.02)	0.08
Before 60 days	928 (11.7)	975 (12.4)	0.92 (0.83 to 1.02)	0.13
ICU-free days¶				0.94
Median	25.3	25.3	1.00 (0.89 to 1.13)	
Interquartile range	22.1 to 26.6	22.2 to 26.6		
Mean	21.8±8.3	21.7±8.6		
Ventilator-free days¶			1.06 (0.97 to 1.16)	0.22
Median	28.0	28.0		
Interquartile range	26.0 to 28.0	26.0 to 28.0		
Mean	24.2±8.6	23.9±8.9		
Vasopressor-free days¶			1.05 (0.97 to 1.14)	0.26
Median	28.0	28.0		
Interquartile range	27.0 to 28.0	27.0 to 28.0		
Mean	24.7±8.5	24.4±8.8		
Renal-replacement therapy-free days¶			1.11 (1.02 to 1.20)	0.01
Median	28.0	28.0		
Interquartile range	28.0 to 28.0	28.0 to 28.0		
Mean	25.0±8.6	24.8±8.9		

Renal replacement therapy free daysは、
緩衝晶質液群で有意に多い

Secondary outcome

	Balanced Crystalloids (N = 7942)	Saline (N = 7860)	Adjusted Odds Ratio (95% CI)†	P Value‡
Secondary renal outcomes§				
Stage 2 or higher AKI developing after enrollment — no./total no. (%)	807/7558 (10.7)	858/7458 (11.5)	0.91 (0.82 to 1.01)	0.09
Creatinine — mg/dl**				
Highest before discharge or day 30			1.01 (0.97 to 1.05)	0.58
Median	0.99	0.99		
Interquartile range	0.78 to 1.53	0.78 to 1.52		
Change from baseline to highest value			0.98 (0.94 to 1.02)	0.35
Median	0.04	0.04		
Interquartile range	-0.08 to 0.31	-0.08 to 0.32		
Final value before discharge or 30 days			1.02 (0.97 to 1.06)	0.51
Median	0.83	0.83		
Interquartile range	0.70 to 1.11	0.70 to 1.11		

その他のsecondary outcomeは
両群間で有意差なし

Discussion

Discussion

- 本研究では、緩衝晶質液の使用は、死亡を含む腎臓の複合アウトカムを1.1%改善した
 - 同時期に同院で行った非重症患者での SALT-ED trialでも同様の結果
 - 効果は小さいかもしれないが、米国のICU全体で1年間に500万人以上の患者に晶質液が用いられていることを考えれば、この結果は無視できないだろう
- Crit Care Med 2008; 36(10): 2787-93, e1-9.
- 特に、敗血症患者、より輸液が必要な患者では、生食の害が大きかったことは注目すべき
 - 一方で、生食と比較し低張な緩衝晶質液では、ICPを上昇させる危険があるのを忘れてはならない⁴⁹

Limitation

- 単施設研究であることで一般性に欠けるかもしれない
- 治療者は盲検化されておらず、死亡やクレアチニンの上昇は客観的だが、RRTを始めるタイミングのはtreatment biasになる
- 退院時にデータを検閲することは、30日の時点での死亡を過小評価し、30日時点での残存する腎機能障害をoverestimateしている可能性がある
- 乳酸リンゲルとPlasma-Lyte Aに関してはどちらを選ぶかは任意であり、この2つの差については本研究ではわからない

Conclusion

SMART trial

- ICUにおける重症患者において、Balanced crystalloidsは、生理食塩水よりも**死亡・RRT使用・腎機能障害の残存の複合アウトカムを低下**させる
- 特に**内科系疾患、Sepsis、透析の施行歴**がある場合、**投与量が多いほどその影響は大きい**

同時に発表された 同施設で行われた SALT-ED trial

ORIGINAL ARTICLE

Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults

Wesley H. Self, M.D., M.P.H., Matthew W. Semler, M.D.,
Jonathan P. Wanderer, M.D., Li Wang, M.S., Daniel W. Byrne, M.S.,
Sean P. Collins, M.D., Corey M. Slovis, M.D., Christopher J. Lindsell, Ph.D.,
Jesse M. Ehrenfeld, M.D., M.P.H., Edward D. Siew, M.D.,
Andrew D. Shaw, M.B., Gordon R. Bernard, M.D.,
and Todd W. Rice, M.D., for the SALT-ED Investigators*

SALT-ED trial

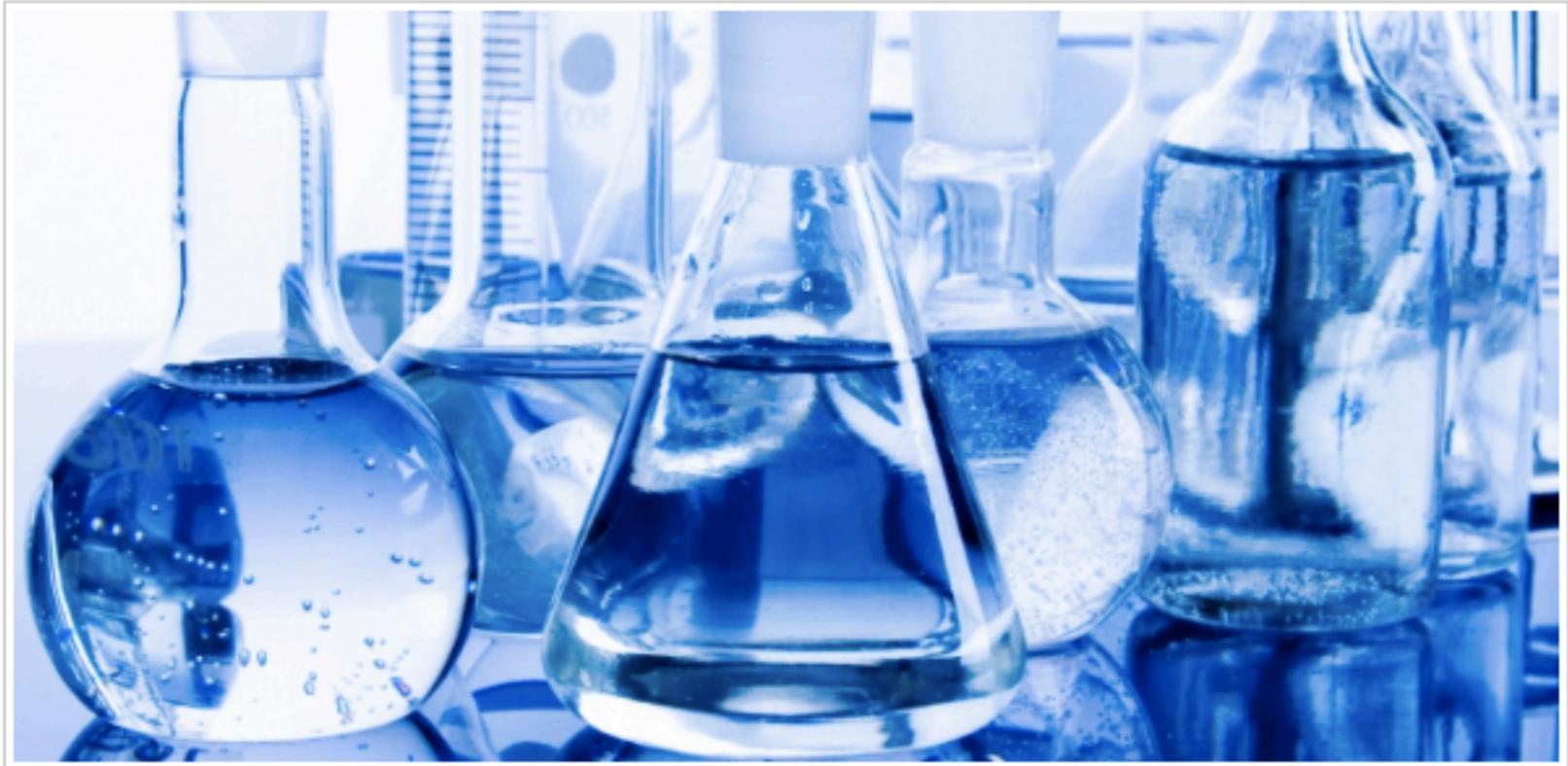
P	ERからICU以外に入室した13,347人の患者
I	生理食塩水
C	PL-148または乳酸リンゲル液(緩衝晶質液)
O	入院期間

SALT-ED trial

- 入院期間に有意差はなかった(中央値25日)
- Secondary outcomeである、**30日以内の Major kidney eventsの発生率を下げた**
(Balanced crystalloidsで4.7%、生食で5.6%, **OR;0.82**
CI, 0.70-0.95)

 非重症患者においても、生食より **Balanced crystalloidの方が有益**である可能性がある

Plasma-Lyte 148® versus Saline (PLUS) Study



オーストラリア 多施設二重盲検比較試験

予定 n=8800

ICUに入室し蘇生輸液が必要な患者

生食 vs Plasma-Lyte 148

Primary outcomeは90日死亡率

本研究結果による 当院での方針

- 単施設、非盲検、ICUごとの割り付けなどの問題はあり、PLUS studyの結果を待つ必要はある
- しかし、病態生理学的なCIの害の可能性、および今回の結果をもって、今後大量輸液にあえて生食を選択することはないだろう
- 生食を使うとすれば、頭蓋内圧亢進患者および致死的な高K血症がある患者だけと思われる
(Balanced CrystalloidがKを上げるというエビデンスはない)