

敗血症における調節晶質液と生理食塩水 SMART試験の二次分析



Brown RM, Wang L, Coston TD, et al.

Balanced Crystalloids versus Saline in Sepsis. A Secondary Analysis of the SMART Clinical Trial.

Am J Respir Crit Care Med. 2019 Dec 15;200(12):1487-1495.

PMID: 31454263

ヒトコトで言えば

✓敗血症において、調整晶質液（乳酸リンゲル液など）は生理食塩水よりも30日死亡率を改善させる。

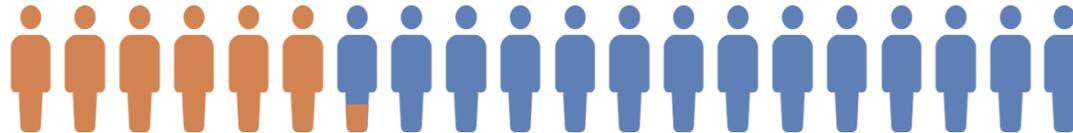
晶質液群

26.3%



生食群

31.2%



PICO

P

敗血症の診断で内科ICUに入院した成人患者

I

晶質液を投与

C

生理食塩水を投与

O

30日以内の院内死亡率

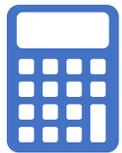
Background: SMART試験



Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al.
N Engl Med. 2018 1; 378: 829-39.
PMID: 29485925



結果: 調整晶質液群の方が複合死亡率、
新規腎代替療法導入、持続的腎障害が少
なかった



P: 成人ICU患者
I: 生理食塩水を投与
C: 調整晶質液を投与

サブグループ解析: 敗血症患者では上記
効果が大きい (P=0.06)

Primary Outcome: MAKE30 (adverse
kidney event within 30 days), 死亡、新規
腎代替療法導入、持続的腎障害 (Cre >
baseline x2)



単施設 オープンラベル
クラスターランダム化
多重クロスオーバー試験
USA, 5 ICUs



二次分析の仮説

敗血症患者において調整晶質液は生理食塩水
と比較して30日院内死亡率を減少させる。



2016/1/1~2017/4/30
N = 15,802
(生理食塩水 7,860 vs 調整晶質液群 7,942)

Methods



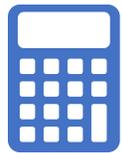
SMART研究のデータのサブグループを用いた二次分析
2015/6～2017/4



ロジスティック回帰モデル
Intention-to-Treat分析
感度分析: 敗血症の診断を受けたすべての患者の代替患者集団とする。



Patients: 敗血症と診断されて内科ICUに入院した成人患者
Exclusion: 他のICUに入院した患者 (外傷ICU, 神経ICU, CCU, 術後ICU)



Primary Outcome: 30日間の院内死亡

Secondary Outcome:
ICU入室後28日間での60日間の院内死亡率
ICU退室後の日数
呼吸器の離脱日数
昇圧剤の離脱日数
腎代替療法の離脱日数
MAKE30 : 30日死亡、新規腎代替療法導入、持続的腎障害、stage II 以上のAKI

Methods



二次分析

1. SMART試験母集団における調整晶質液と生食群における比較
60日間の院内死亡率、ICU退室後期間、人工呼吸器の離脱期間、腎代替療法の離脱期間
2. 5つの全てのICU（外傷ICU、神経ICU、CCU、術後ICU）で敗血症と診断された患者で分析
3. 追加コホートで分析
 - 敗血症が主病名であるもので比較
 - 内科ICU入院の全ての患者で24時間以内の微生物培養・血液培養・血液培養陽性 結果症例の一次分析
4. SOFAスコアを変数として用いて分析。血小板数、糖尿病、薬物乱用、転移性癌、エイズを変数として分析。
5. ICU入院後5日間の平均動脈圧、昇圧剤使用、血症乳酸濃度を、Huber-White法を使用して比較。
6. 血中Cl濃度と重炭酸濃度の30日間院内死亡率への影響を評価。

Results



二次分析の対象となった患者 N=1,641
調節晶質液群 824, 生理食塩水群 817

ベースラインは 2群間で類似

- 年齢の中央値 60歳
- 55.0%が男性
- ICU入室時, 34.1%が昇圧剤を使用. 40.0%が人工呼吸器を装着.



ICU入室前 24時間

- 晶質液群: 1,281±67mlの晶質液 + 277±29mlの生食
- 生食群: 1,262±59mlの生食 + 266±32mlの晶質液

入院後

- 晶質液群: 2,967±4,498mlの晶質液 + 1,374±3,514mlの生食
- 生食群: 3,454±4,982mlの生食 + 629±2,348mlの晶質液



晶質液群:

- アルブミン、血液製剤の投与は群間有意差なし
- 生食に比べて血中Cl濃度は低く、重炭酸濃度は高かった。

Fig2. 感度分析

- 血中Cl濃度、重炭酸濃度ともに 2群間で有意差なし。

Fig3. 血行動態

- ICU入室後 5日間の平均動脈圧に有意差なし
- 晶質液群の方が昇圧剤使用量が少なく、入院後の血中Lactate濃度が早く下がった。

Results Primary Outcome

Outcome*	n	Balanced Crystalloids (n = 824)	Saline (n = 817)	Adjusted OR (95% CI) [†]
Primary outcome				
30-d in-hospital mortality, n (%)	1,641	217 (26.3)	255 (31.2)	0.74 (0.59 to 0.93)
Additional clinical outcomes				
60-d in-hospital mortality, n (%)	1,641	241 (29.2)	269 (32.9)	0.80 (0.64 to 1.01)
ICU-free days [‡] , median (IQR)	1,641	23 (0 to 26)	23 (0 to 26)	1.15 (0.97 to 1.38)
Mean ± SD	—	17 ± 11	16 ± 12	—
Ventilator-free days [‡] , median (IQR)	1,641	27 (0 to 28)	26 (0 to 28)	1.37 (1.12 to 1.68)
Mean ± SD	—	19 ± 12	18 ± 13	—
Vasopressor-free days [‡] , median (IQR)	1,641	27 (0 to 28)	27 (0 to 28)	1.25 (1.02 to 1.54)
Mean ± SD	—	20 ± 12	19 ± 13	—
Renal replacement therapy-free days [‡] , median (IQR)	1,641	28 (0 to 28)	28 (0 to 28)	1.35 (1.08 to 1.69)
Mean ± SD	—	20 ± 12	19 ± 13	—

Outcome*	n	Balanced Crystalloids (n = 824)	Saline (n = 817)	Adjusted OR (95% CI) [†]
Additional renal outcomes[§]				
Major adverse kidney event within 30 d, n (%)	1,641	292 (35.4)	328 (40.1)	0.78 (0.63 to 0.97)
Receipt of new renal replacement therapy, n (%) [§]	1,458	54 (7.4)	75 (10.3)	0.71 (0.48 to 1.04)
Final creatinine ≥200% of baseline, n (%)	1,458	164 (22.4)	162 (22.3)	0.99 (0.76 to 1.28)
Stage II or greater AKI developing after ICU admission, n (%) ^{††}	1,458	201 (27.4)	231 (31.9)	0.79 (0.63 to 1.00)
Creatinine**, mg/dl				
Highest before discharge or 30 d	—	1.58 (0.87 to 3.00)	1.59 (0.93 to 2.97)	0.95 (0.79 to 1.13)
Change from baseline to highest value	—	0.18 (-0.07 to 1.13)	0.23 (-0.07 to 1.20)	0.99 (0.82 to 1.18)
Final value before discharge or 30 d	—	0.94 (0.69 to 1.77)	0.95 (0.71 to 1.80)	0.97 (0.81 to 1.16)

Table 2 Primary Outcome

- ✓ 調整晶質液群の患者の方が30日死亡率が低かった。
- ✓ 感度分析では、30日死亡率に対するそれぞれの群の影響の大きさは類似していた。

Results Secondary Outcome

Outcome*	n	Balanced Crystalloids (n = 824)	Saline (n = 817)	Adjusted OR (95% CI) [†]
Primary outcome				
30-d in-hospital mortality, n (%)	1,641	217 (26.3)	255 (31.2)	0.74 (0.59 to 0.93)
Additional clinical outcomes				
60-d in-hospital mortality, n (%)	1,641	241 (29.2)	269 (32.9)	0.80 (0.64 to 1.01)
ICU-free days [‡] , median (IQR)	1,641	23 (0 to 26)	23 (0 to 26)	1.15 (0.97 to 1.38)
Mean ± SD	—	17 ± 11	16 ± 12	—
Ventilator-free days [‡] , median (IQR)	1,641	27 (0 to 28)	26 (0 to 28)	1.37 (1.12 to 1.68)
Mean ± SD	—	19 ± 12	18 ± 13	—
Vasopressor-free days [‡] , median (IQR)	1,641	27 (0 to 28)	27 (0 to 28)	1.25 (1.02 to 1.54)
Mean ± SD	—	20 ± 12	19 ± 13	—
Renal replacement therapy-free days [‡] , median (IQR)	1,641	28 (0 to 28)	28 (0 to 28)	1.35 (1.08 to 1.69)
Mean ± SD	—	20 ± 12	19 ± 13	—

Outcome*	n	Balanced Crystalloids (n = 824)	Saline (n = 817)	Adjusted OR (95% CI) [†]
Additional renal outcomes[§]				
Major adverse kidney event within 30 d, n (%)	1,641	292 (35.4)	328 (40.1)	0.78 (0.63 to 0.97)
Receipt of new renal replacement therapy, n (%) [§]	1,458	54 (7.4)	75 (10.3)	0.71 (0.48 to 1.04)
Final creatinine ≥200% of baseline, n (%)	1,458	164 (22.4)	162 (22.3)	0.99 (0.76 to 1.28)
Stage II or greater AKI developing after ICU admission, n (%)	1,458	201 (27.4)	231 (31.9)	0.79 (0.63 to 1.00)
Creatinine ^{**} , mg/dl	1,458	AKI stage II 以上		
Highest before discharge or 30 d	—	1.58 (0.87 to 3.00)	1.59 (0.93 to 2.97)	0.95 (0.79 to 1.13)
Change from baseline to highest value	—	0.18 (-0.07 to 1.13)	0.23 (-0.07 to 1.20)	0.99 (0.82 to 1.18)
Final value before discharge or 30 d	—	0.94 (0.69 to 1.77)	0.95 (0.71 to 1.80)	0.97 (0.81 to 1.16)

Table2 Secondary Outcomes

- ✓ MAKE30を起こしたのは生理食塩水群が多く、新規の腎代替療法導入数が多かった。
- ✓ 調整晶質液の方が呼吸器の離脱日数、昇圧剤の離脱日数、腎代替療法の離脱日数が長かった。（=状態の早期安定化）

Discussion

- ✓ 生理食塩水と比較して、調整晶質液は敗血症の重症成人の30日間院内死亡率を低下させた。
- ✓ 調整晶質液によって、昇圧薬離脱日数と腎代替療法離脱日数は増えたが、メカニズムは明らかではない。
- ✓ 生食と調整晶質液を比較する今回の研究で、敗血症患者においては腎機能障害（MAKE30）だけではなく院内死亡率、昇圧剤離脱期間、腎代替療法離脱期間など他の結果にも影響することが示された。
- ✓ 2016 Surviving Sepsis Campaign ガイドラインでは調整晶質液または生理食塩水を推奨。（弱い推奨、低いevidence）
- ✓ 更に、血中Cl濃度等をモニタリングして輸液を選ぶことを推奨。
- ✓ しかし、今回の研究では血中Cl濃度や重炭酸濃度は死亡率に影響を与えなかった。
→晶質液選択における血中Cl濃度モニタリングの限界の可能性。
- ✓ 今回の研究で、調整晶質液群の方が昇圧剤投与量が少なく血中lactate濃度が低いという結果になった。
- ✓ 将来の研究では、この結果が生食が血管系に及ぼすアシドーシスの影響によるものか、炎症性メディエーターの放出によるものかというところに焦点をあてることが検討される。

Discussion

Strength

- 元のランダム化試験で晶質液の割り付けがされていてベースライン差もないため適応バイアスが最小限。
- 敗血症の診断は先行研究で事前に決められたサブグループ。
- 30日間の院内死亡率は客観的な結果である。
- 1600人以上の患者データセットで統計的検出力が高い。

Limitation

- 単一の医療のデータである。
- 輸液選択の盲検化がされていない。
- 院内死亡率の群間差が人工呼吸・昇圧剤・腎代替療法の結果に影響を与える可能性がある。
- 調整晶質液の方が総輸液投与量は少ない。
- 二次分析と探索的結果の比較ではP値が明らかではない。

Conclusion

- ✓この大規模な臨床試験におけるこの二次分析では、1,641人の重症敗血症の成人患者において、調整晶質液は生理食塩水と比較して30日間院内死亡率を低下させた。
- ✓今後の研究では、敗血症の死亡率に対する晶質液組成の影響を調査して、晶質液組成の臨床転帰に関連付けるメカニズムを探究する必要がある。