

タイトル

高血糖緊急症における輸液療法の腎機能への影響に関する多施設後向き観察研究

The effect of fluid therapy on kidney function in hyperglycemic emergencies. A multicenter retrospective **STUDY** (CLORINE STUDY)

1. はじめに

本研究は高血糖緊急症、つまり糖尿病性ケトアシドーシス(以下DKAと略す)および高浸透圧高血糖症候群(以下HHSと略す)の患者を対象とした輸液療法が与える腎機能への影響を検討することを主要な目的とした多施設後向き観察研究である。同時にこの研究を通して高血糖緊急症の疫学、臨床的特徴、予後、また高血糖緊急症の誘発因子として重要な感染症の診断といった重要なテーマについても扱うこととしている。したがって、本研究プロトコルでは以下のようにテーマを分類して、それぞれについて各項で説明をする。

- a. 高血糖緊急症の疫学、臨床的特徴, 予後
- b. 高血糖緊急症における輸液療法の腎機能への影響
- c. 高血糖緊急症における感染症の診断

なお、本研究は藤田保健衛生大学倫理委員会承認済み、日本集中治療医学会CTG委員会承認済み、UMIN登録済み(UMIN ID: UMIN000025393)、日本集中治療教育研究会(Japanese Society of Education for Physicians and Trainees in Intensive Care: JSEPTIC)-CTG臨床研究である。

2. 研究の実施体制

研究責任者(代表者) 藤田保健衛生大学病院 救急総合内科 植西憲達

研究統括 自治医科大学附属さいたま医療センター 集中治療部 讃井将満

関連施設・共同研究施設

募集中. 国内20-30施設を予定している

本学救急総合内科が本研究の中央施設であり、他施設にて収集されたデータを当施設にとっては個人識別情報と連結不可能な状態で回収する予定である。また当施設の本研究該当症例に関しても、他研究参加施設と同様のデータ収集を行う。

3. 研究の背景・意義

a. 高血糖緊急症の疫学、臨床的特徴, 予後

高血糖緊急症、すなわちDKA、HHSは糖尿病患者にみられる最も重大な急性代謝性合併症でありICUでの治療を要することが多い。米国のデータではDKAによる入院は増加しており、DKAという病名で退院した患者は1988年の80,000人から2009年の140,000人と増加しているとの報告がある¹。最近のオーストラリアとニュージーランドの171のICUの患者データベースを利用した後向き観察研究においても2000年から2013年の間にICUに入室したDKAの患者は10万人あたり0.97人から10万人あたり5.3人と約5倍の増加が示された²。HHSの正確な発生頻度は不明であるが入院患者の1%以下との報告もある³。一方予後に関しては前述のオーストラリア、ニュージーランドの研究では粗病院死亡率は0.7-1.4%であるといわれている²。

しかし、本邦では高血糖緊急症に関する大規模な疫学的研究はみられず、DKA、HHSのそれぞれの正確な頻度や臨床的特徴、予後についてはあまり知られていない。2014年の厚生労働省の患

者調査によれば糖尿病の患者数は316万人となり、2011年の270万人から増加している。糖尿病の治療も薬剤の種類も多様化しその治療法は進歩を遂げている。その中で高血糖緊急症の頻度がどのような変化をきたしているのか、どこ(一般外来や救急室)を經由してどこ(一般病棟やICU)に入院するのか、その患者の背景、誘発因子、合併症や予後はどうなっているのかについて明らかにすることは、今後のこの糖尿病の急性代謝性合併症の診断や適切な治療、合併症のモニタリング、予防に役立つものと考えられる。

b. 高血糖緊急症における輸液療法の腎機能への影響

高血糖緊急症(DKAとHHS)は発症時に大量の体液量喪失があり、体重あたりおよそ100ml-200ml程度の体液量が欠乏していると一般的に考えられている⁴。したがって治療の根幹は大量の輸液であり、本邦および欧米のガイドラインにおいては初期治療として細胞外液製剤の急速な投与が推奨されている⁴⁻⁶。これらのガイドラインでは第一選択として生理食塩水を推奨しているものの、どの細胞外液製剤が安全かについての議論は近年実臨床の現場でも研究の場でもしばしば行われるが一定の決着はみられていない。

生理食塩水はリンゲル液と比較しClイオンの含有量が高い(生理食塩水154mEq/L vs リンゲル液 109mEq/L)ために、高Cl性代謝性アシドーシスや腎血流量の低下による腎障害の増加が懸念されている。健常者における二重盲検ランダム化クロスオーバー試験ではPlasma-Lyte 148®(Cl濃度98mEq/L)と比較し生理食塩水は高Cl性代謝性アシドーシスの増加と腎血流の減少をもたらすことが示されている⁷。さらに、ICU患者における非ランダム化介入研究や観察研究ではCl投与量の増加と急性腎障害(以下AKIと略す)、腎代替療法の使用の増加との関連が示されており、複数の後ろ向き観察研究では病院死亡率上昇との関連も示されている(表1)⁸⁻¹¹。

一方、複数の小規模(n<100)のランダム化比較試験では代謝性アシドーシスの増加は示しているものの腎機能悪化や死亡率や入院期間などの臨床的アウトカムの増加を示しているものはない(表2)¹²⁻²⁶。しかしこれらはほとんど小規模(n<100)のであるために検出力不足である可能性が指摘されている。

表1. 高CI輸液 vs 低CI輸液の非ランダム化介入研究と観察研究 (文献 8-11より作成)

文献	デザイン	対象	方法	結果
Yunos (豪州) JAMA 2012	Sequential period pilot研究 (単施設)	ICU入室患者. CI制限群(n=773) vs 標準輸液群(n=760)	高CI輸液を制限する6ヶ月間と制限のない6ヶ月間を比較 ΔCr, AKI(RIFLE)の頻度(主), RRT, ICU/hospital LOS, 生存率(副)	ΔCr ↑, AKI(I&F of RIFLE) ↑ RRT使用 ↑ LOS, 生存率は差なし
Yunos (豪州) ICM 2015	上記研究を12ヶ月に延長	ICU入室患者. CI制限群(n=1518) vs 標準輸液群(n=1476)	高CI輸液を制限する12ヶ月間と制限のない12ヶ月間を比較 AKI(KDIGO)(主), RRT, ICU/hospital LOS, 生存率(副)	AKI(KDIGO stage 2&3) ↑, RRT使用 ↑ LOS, 生存率は差なし
Raghunathan (米国) CCM 2014	後ろ向きコホート+ Propensity score解析 (多施設)	入院2日以内にICU入室し昇圧剤使用+2L以上品質液輸液をした敗血症非手術例 (n=53448). ICD-9-CM code使用	入院2日までSID=0(NS or 5%D)のみの輸液群(n=3365)と緩衝輸液と非緩衝輸液をうけた群(n=3365)を比較. Day2以後の死亡率(主)	病院死亡率 ↑ 緩衝輸液の割合が多いほど死亡率 ↓ ARF, LOSは差(-)
Shaw (米国) ICM 2014	後ろ向きコホート (多施設)	米国患者 DB(HealthFacts®)の SIRS患者 (n=109836)	72時間でのΔ血清CI, CI投与量, 輸液量, 輸液量で調整したCI投与量と病院死亡率の関連	ΔCIは病院死亡率と関連 重症度調整し, 輸液量で調整したCIの量の増加は病院死亡率の増加と関連

略語: ΔCr: Crの変化, AKI: 急性腎障害, RRT: 腎代替療法, LOS: 入院期間

表2: 生理食塩水 vs リンゲル液のランダム化比較試験(参考文献12-26より作成)

文献	対象およびサイズ	比較した介入	主な結果(NSの効果)
Cho(韓国) Emerg Med J 2007	Doxylamineによる 横紋筋融解症 n=28	NS(n=15) vs LR(n=13)	12hr400ml/hr投与後 尿/血清pH↓, 血清Na/Cl↑, 重炭酸/利尿剤投与↑
Hadimioglu(トルコ) Anesthe Analg 2008	腎移植. n=90	NS(n=30), LR(n=30), Plasma-Lyte(n=30)	術中, pH↓, BE↓, Cl↑ LRでは乳酸値↑
Hasman(トルコ) Int J Med Sci 2012	ER受診の中等度-重 度の脱水患者. n=90	NS(n=30), LR(n=30), Plasma-Lyte(n=30)	投与0, 60, 120分 pH低い傾向. HCO ₃ ↓
Khajavi(イラン) Ren Fail 2008	腎移植. n=52	NS vs LR	術直後. K↑, pH↓
Kim (韓国) Transplant Proc 2013	腎移植. n=60	NS(n=30) vs Plasma- Lyte (n=30)	術中pH↓, BE↓, SDe↓ Cl↑
Mahajan (インド) Indian Pediat 2012	小児. 急性下痢+重度 脱水. n=22	NS(n=11) vs LR(n=11)	ΔpH: 改善差なし NS輸液量大, 入院期間長
Mahler (米国) Am J Emerg Med 2011	DKA. n=45	NS(n=23) vs Plasma- Lyte A(n=22)	AGが12になるまで輸液 Cl↑, HCO ₃ ↓
Modi (サウジアラビア) Saudi J Kidney Dis Transpl 2012	腎移植. n=74	NS(n=37) vs LR(n=37)	術中術直後: pH↓, BE↓, Cl↑
O'Malley (米国) Anesth Analg 2005	腎移植. n=51	NS(n=26) vs LR(n=25) 中間解析で中止(安全上)	術後day 3. Crは差なし K>6mEq/Lの頻度↑, 代謝性アシドー シス↑
Scheingraber (独) Anesthesiology 1999	腹部婦人科系手術 n=12	NS vs LR	30ml/kg/hr投与後 代謝性アシドーシス↑, Cl↑, SID↓
Takil (トルコ) Anesth Analg 2002	脊椎手術 n=30	NS vs LR	20ml/kg/hr投与で術中2時間でpH, HCO ₃ ↓, Cl↑. 術後12時間で正常値 術後LRは呼吸性アシドーシスと軽度の 低Na血症
Van Zyl (南ア) QJM 2012	DKA n=54	NS(n=27) vs LR(n=27)	予定数に達しず pH=7.32に達する時間差なし. BS 14mol/lに達する時間は短縮 AG不明
Waters (米国) Anesth Analg 2001	大動脈再建術 n=66	NS(n=33) vs LR(n=33)	高Cl acidosis↑, 重炭酸投与↑, 血小板 輸血↑. 輸血全体↑ 人工呼吸期間, ICU/病院LOS, 合併症差 (-)
Wu (米国) Clin Gastroenterol Hepatol 2011	急性膵炎 n=40	NS vs LR	輸液量は差なし4L程度/最初24hrs. 24hrs後のSIRSが多い. CRP高い
Young (米国) Ann Surg 2014	外傷患者 n=65	NS vs Plasma-Lyte A	24時間の輸液蘇生後 BEの改善↓, pH↓, Cl↑ 輸液量, 尿量, 他の治療, 死亡率差(-)

略語: NS: 生理食塩水, LR: 乳酸リンゲル液

2015年のYoungらのICU患者を対象とした大規模な二重盲検クラスター割付ダブルクロスオーバー試験²⁷では、細胞外液製剤による輸液蘇生が必要なICU患者2278人を生理食塩水またはPlasma-Lyte A(Cl濃度98mEq/L)に割り付けたが、90日のAKIの頻度に差はみられなかった。しかしこの研究に対しては割付前の輸液の偏りや、割付後の投与輸液量が少ないという批判もある²⁸。最近、米国のVanderbilt大学のmedical ICUで行われた前向きオープンラベルクラスター割付クロスオーバー研究であるSALT trialは生理食塩水群(n=454)とbalanced crystalloid(乳酸リンゲル液かPlasma-Lyte A)投与群(n=520)の比較を行っている⁴⁴。探索的研究であり主要評価項目は割付られた各輸液群で30日間に使用された生理食塩水の量の比較ではあるが、副次評価項目としてそれぞれの群でのMAKE30という複合アウトカム(30日以内の院内死亡、新規腎代替療法、退院時のCrがベースラインの200%以上のいずれか)を検討している。全体ではMAKE 30に差はなかったものの、輸液量が多くなるにつれて、30日間の輸液量が2L以上でMAKE 30の生理食塩水と比較したbalanced crystalloidのオッズ比は1を切りはじめ、4L以上では有意差がみられるようになっており、輸液量が多い程差がでる可能性が示唆されている。

このように細胞外液製剤の安全性に関しては議論が分かれるところである。実際、われわれが日本集中治療教育研究会(Japanese Society of Education for Physicians and Trainees in Intensive Care: JSEPTIC)のメーリングリスト参加医師を対象に2016年8月に実施したアンケートでは90名が回答し、DKAの患者に対する初期輸液として生理食塩水を選択するという回答が37%、リンゲル液を選択するという回答が44%、どちらでも気にしないという回答が17%という結果であり、多くは生理学的に違いがあるために使い分けるという結果であった²⁹。

高血糖緊急症は大量に輸液蘇生が行われる疾患の一つである。北里大学のKamataらによる、2001年から2014年に内分泌代謝内科に入院となった201人の15歳以上のDKA患者を対象とした診療録レビューでは輸液蘇生として投与された輸液量は背景の糖尿病型がType 1の患者では 2.29 ± 1.57 L(平均 \pm SD)、Type2の患者では 4.17 ± 2.69 L(平均 \pm SD)であり、全体の平均投与量は約3Lであった³³。

本研究は高血糖緊急症で入院し、前述の輸液量が多い程輸液製剤による腎機能への影響の差が出る可能性を考慮し、特に48時間で4L以上と比較的大量に輸液蘇生を行った患者において投与Cl量が腎機能に与える影響を検討することを目的とする。高血糖緊急症ではAKIは入院時にしばしば見受けられる合併症であり、ICUに入室したDKAを対象とした複数の欧米の観察研究では、RIFLE基準を用いて診断したAKIの合併頻度は50-80%程度と高率であったと報告されている³⁰⁻³²。本研究においては、Cl投与量増加が腎血流低下をおこし腎障害をおこすのであれば、高血糖緊急症におけるAKIの回復が悪くなるのではないかという仮説に基づき、輸液蘇生時に投与するClの投与量のAKIの回復への影響を検証する。また、高血糖緊急症患者でのAKIの危険因子や、AKI発症後の腎予後に関する研究はほとんどなく実態は不明である。そこで、高血糖緊急症患者におけるAKIの合併頻度、合併したAKIの重症度、危険因子、検査データへの影響、医療資源の必要性への影響、予後への影響といった臨床的特徴について検討することも重要であると考えた。

c. 高血糖緊急症における感染症の診断

感染症は高血糖緊急症における最も頻度の高い誘発因子の一つである。本邦および欧米の研究では20-40%程度で感染症が高血糖緊急症の誘発因子であることが報告されている^{31, 33-35}。バイタルサインの変化は重症の感染症をとらえるための重要な徴候であり、SIRS(体温、頻脈、呼吸数)、qSOFA(意識変容、呼吸数、収縮期血圧)など敗血症の診断基準に組み込まれてきた^{36,37}。重

症感染症においては早期に診断し迅速に適切な抗菌薬の投与をおこなうことが患者の予後の改善につながる^{38,39}。しかし、高血糖緊急症では感染症がなくてもケトアシドーシスから頻呼吸がみられ、高度の脱水から頻脈や低血圧をきたし、体温も正常であることが多い。意識障害もよくみられる症候である。さらに、感染症がなくても高血糖緊急症自体で白血球が上昇するという報告もある^{40,41}。したがって、重症感染症を早期にとらえるためのこれらのバイタルサインの異常や検査所見の有用性が低いことが懸念されるがその詳細はよくわかっていない。

これらのことから、高血糖緊急症でみられる感染症の特徴を明らかにするとともに、バイタルサインおよび検査上のパラメーターが高血糖緊急症の誘発因子としての感染症の診断にどの程度有用かを明らかにし、感染症の診断に役立つパラメーターを見つけ出すことは重要であると考えた。

4. 研究の目的

各テーマ毎の目的は以下の通りである

- a. 高血糖緊急症に関する疫学, 臨床的特徴, 予後
 - ・DKA, HHSそれぞれの入院頻度, 患者背景, 背景の糖尿病の特徴(糖尿病タイプ別の頻度, 罹患期間, 発症前の糖尿病薬), 誘発因子の種類と頻度, 入院後の合併症, 医療資源の使用, 予後について明らかにする
 - ・5年間でのDKA, HHSの入院頻度の変化を明らかにする
 - ・入院ルート, 入院先を明らかにする
 - ・DKA, HHSの病院死亡に関連のある因子を検討する
- b. 高血糖緊急症における輸液療法の腎機能への影響
 - ・入院時にAKIを合併し大量輸液をおこなった患者において, 大量輸液投与時($\geq 4000\text{mL}/48\text{時間}$)の総CI投与量のAKIの回復への影響を検討する
 - ・入院時にAKIを合併しない症例でのAKIの重症度別発症率, その後の回復率を調べる
 - ・入院時にAKIを合併しない症例において, 大量輸液投与時($\geq 4000\text{mL}/48\text{時間}$)の総CI投与量のAKIの発症への影響を検討する
 - ・大量輸液投与時($\geq 4000\text{mL}/48\text{時間}$)の総CI投与量のMAKE30への影響を検討する
 - ・高血糖緊急症の輸液蘇生時(入院48時間)に使用される輸液の種類と量を調べる
 - ・高血糖緊急症患者における入院時, 入院中AKIの合併頻度, 合併したAKIの重症度, 医療資源の必要性への影響, 予後への影響を調べる
- c. 高血糖緊急症における感染症の診断
 - ・高血糖緊急症の誘発因子あるいは入院時の合併症としての感染症の頻度, および種類を明らかにする
 - ・高血糖緊急症患者において, 体温, 意識レベル, 呼吸数, 脈拍, 血圧, 白血球数, 好中球数, 桿状核球数, CRP, プロカルシトニン, 乳酸アシドーシス+呼吸性アルカローシスの感染症および血液培養陽性や昇圧剤や手術, ドレナージを要するような重症感染症の診断能について検討する

5. 研究の方法

① 研究のデザイン

多施設後ろ向き観察研究

② 患者選択

選定基準

研究対象期間(2012年1月1日-2016年12月31日)にDKAまたはHHSで入院となった18歳以上の患者

除外基準

18歳未満の患者

研究の対象としてのデータ利用を拒否された場合

③ 定義 (Operational definition)

a. 本研究ではDKA, HHSの定義およびDKAの重症度の定義はAmerican Diabetes Associationの診断基準をもとに以下のようにする⁶。動脈血のpH, HCO₃ではなく, 静脈血pHとHCO₃を使用する場合は次の換算式を用いる⁴⁵。

動脈血pH=静脈血pH+0.05, 動脈血HCO₃=静脈血HCO₃-2(mEq/L)

DKAの定義

- ・ 血糖>250mg/dL かつ
- ・ 動脈血pH 7.3以下または動脈血HCO₃18以下 かつ
- ・ 血中, 尿のどちらかまたは両方でケトンが中等度以上陽性(血中ケトンの場合は3-ヒドロキシ酪酸で3000 μmol/L。尿の場合は定性試験紙法で2+以上)

HHSの定義

- ・ 血糖>600mg/dL かつ
- ・ 動脈血pH>7.30 かつ
- ・ 血清HCO₃>18 かつ
- ・ 血中, 尿のケトンが陰性か中程度未満(血中ケトンの場合は3-ヒドロキシ酪酸で3000 μmol/L未満。尿の場合は定性試験紙法で1+以下)である

DKAの重症度の定義

- ・ 重症 pH<7.0または動脈血HCO₃<10
- ・ 中等症 pH, 動脈血HCO₃が重症, 軽症をみたさないもの
- ・ 軽症 pH 7.25以上かつ動脈血HCO₃ 15以上

DKAの重症度

	動脈血pH<7.0	動脈血pH≥7.0~<7.25	動脈血pH≥7.25
動脈血HCO ₃ <10	重症	重症	重症
動脈血HCO ₃ ≥10~<15	重症	中等症	中等症
動脈血HCO ₃ ≥15	重症	中等症	軽症

b. AKIの定義およびAKIのStageはKDIGO基準をもとに以下のようにCr基準を用い定義する⁴²
(尿量はデータ入手不能が予測されるため用いない)

入院時AKIの定義

- ・ 維持透析患者でない
- ・ 入院48時間以内の血清Crのデータを用いる
- ・ 血清Crが48時間以内に0.3mg/dL以上上昇したもの または
- ・ 血清Crが基礎値*の1.5倍以上に上昇したもの

*血清Crの基礎値

- ・ 入院前12ヶ月までの最低値(他院のデータも含む): 可能な限りこちらを用いる

- ・ Crの基礎値が不明の場合かつCKDの病歴がない場合, Modification of Diet in Renal Disease for Japaneseを用い、eGFRを75mL/min/1.73m²として予測Crを逆算する⁴³.
- ・ $GFR(75mL/min/1.73m^2)=194 \times [Cr]^{-1.094} \times [Age]^{-0.287}$ (女性はx0.739)

KDIGOのstage

- ・ 入院48時間以内の血清Cr値を使用
- ・ Stage 1: Crが基礎値の1.5-1.9倍かCr上昇が48時間以内に0.3mg/dL以上上昇
- ・ Stage 2: Crが基礎値の2.0-2.9倍
- ・ Stage 3: Crが基礎値の3倍以上か4mg/dL以上かRRTの開始

AKIの回復

- ・ 入院時にKDIGO stage1以上のAKIがあり, 1週間以内の腎代替療法なしにCr/baselineCr<1.5となったものを回復と定義する

MAKE 30

- ・ 以下のうちどれかを満たせばMAKE30とみなす. (1)入院30日以内の病院死亡 (2) 入院後30日以内の入院中の新たな腎代替療法の施行 (3) 退院時もしくは30日どちらか早い方の最後のCrがbaselineの200%以上

④ データ収集

- ・ 以下の項目を収集する
- ・ 同一患者でデータ収集対象期間中に複数回入院がある場合は, 同一患者であることがわかるように明記する

a(高血糖緊急症に関する疫学, 臨床的特徴, 予後), b, cに共通

病院情報

年間入院患者数(1年毎), 年間ICU患者数(1年毎)

患者基礎情報

- ・ 年齢, 性別, 体重, 身長
- ・ 入院ルート(救急外来, 一般外来, 転院)
- ・ 入院先(病棟, ICU/HCU)
- ・ 病院入院日, 病院退院日, 退院時転帰(生存, 死亡)
- ・ ICU/HCU入室日, ICU/HCU退室日
- ・ ICU入院患者ではICU入室時SOFAスコア(<http://clinicalcalc.com/icumortality/sofa.aspx>に計算機あります)

SOFAスコア

	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200 呼吸補助下	≤100 呼吸補助下
血小板(x10 ³ /mm ²)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
ビリルビン(mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
低血圧	なし	平均動脈圧 <70mmHg	DOA≤5γ or DOB投与	DOA>5γ or Epi≤0.1γ or NE≤0.1γ	DOA>15γ or EPI>0.1γ or NE>0.1γ
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6

Cr(mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5.0
-----------	------	---------	---------	---------	------

糖尿病情報

- ・ 高血糖緊急症の分類: DKA or HHS
- ・ DKAでは重症度: 軽症, 中等症, 重症
- ・ 糖尿病罹病期間: 年 or 新規発症
- ・ 背景糖尿病のタイプ: I型, 劇症I型, II型, 遺伝性, 他疾患関連, 妊娠, 不明
- ・ 発症前の糖尿病治療: インスリンのみ, 経口薬のみ, 両方, 薬剤なし, 不明

既往歴(複数可)

- ・ 心疾患, 脳卒中, 慢性腎臓病, 維持透析, 呼吸器疾患, 悪性腫瘍, 他の内分泌疾患, 自己免疫疾患/膠原病, その他(重要と考えられるもの)

誘発因子/入院時合併症(複数可)

- ・ コンプライアンス不良, 医師指示による休薬, 感染症, 新規発症, 糖類含む飲料多飲/多食, 心血管疾患(虚血性心疾患, 心不全, 脳卒中, 肺塞栓), 急性腎障害, 手術, 外傷, 膵炎, アルコール, 薬剤性, その他(具体的に), 不明

バイタルサイン(救急や外来受診時)

- ・ 意識レベル(GCS or JCS), 血圧(収縮期, 拡張期), 脈拍, 体温, 呼吸数

血液検査(初回検査時)

- ・ 血糖, HbA1c, BUN/Cr, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, Alb
- ・ 動脈 or 静脈血液ガス: pH, HCO₃, BE, CO₂, 乳酸

医療資源の利用(複数可)

- ・ 人工呼吸の有無と使用期間
- ・ 昇圧剤使用の有無と使用期間
- ・ 入院中腎代替療法使用の有無と回数, 日時, 生存者退院時腎代替療法(退院後も腎代替療法を必要とするもの)

入院後合併症(入院48時間以後発症)

- ・ 感染症, 脳卒中, 心疾患(虚血性心疾患や心不全), 急性腎障害, その他
- ・ 死亡者の場合は死因: 心疾患, 脳卒中, 感染症, 腎・電解質異常, 他(具体的に)

b. 高血糖緊急症における輸液療法の腎機能への影響

a. 高血糖緊急症の疫学に使用したデータも使用する

基礎腎機能

- ・ ベースラインのCr (過去12ヶ月以内の最低値. 不明の場合は年齢, 性別から予測, 人種が異なる場合は明記)
- ・ 慢性透析の有無

腎機能に影響のある薬剤や物質の使用(入院前後1週間. 複数可)

- ・ 造影剤, NSAID, RAA系阻害薬, アミノグリコシド, バンコマイシン, その他(具体的に)

輸液療法(治療開始48時間まで. *維持液は複数種類がある場合は種類と量)

- ・ 輸液量は診療録上オーダーされた200mL以上の細胞外液製剤と維持液の量と定義する。輸液製剤が全量投与される前に破棄や変更がある場合も想定されるが、診療録で可能な限り破棄もしくは変更または破棄前の量を探りその値を記録するが、記録がない場合はオーダー上の量とする
- ・ 0-48時間: 生理食塩水 ml, リンゲル液(乳酸, 酢酸, 重炭酸) ml, 維持液(種類): ml, 膠質液(種類)ml, 輸血(種類)ml, KCl製剤, NaCl製剤

血液検査(データが多いため時系列表示をし, 印刷していただき渡していただけますとこちらで入力いたします)

- ・ 入院中全経過におけるCrの値と採血日時
- ・ 入院時のClと(同時測定 of Na, K, 血糖), 入院後48時間でのCl最大値(同時測定 of Na, K, 血糖), 入院後1週間でのCl最大値(同時測定 of Na, K, 血糖)
- ・ 入院時, 入院後24-48時間(採血していれば. この期間で最初のもの)と48-72時間(採血していれば. この期間で最初のもの)での動脈 or 静脈血 pH, HCO₃, BE, CO₂, 乳酸, 同時に採血した生化学またはガス上のNa, K, Cl, 血糖

c. 高血糖緊急症の入院時感染症の有無と関連のある因子

a. 高血糖緊急症の疫学に使用したデータも使用する

感染症関連情報

- ・ 入院時の時点で治癒していない感染症の有無
- ・ 入院前の抗菌薬投与の有無
- ・ 感染症の種類
 - ・ 細菌感染症(尿路感染症, 呼吸器感染症, 皮膚軟部組織感染症, 腹腔内感染症, 骨/関節感染症, カテーテル血流感染, 感染性心内膜炎, 中枢神経系感染症, 混合)
 - ・ 抗酸菌感染症(結核, 非結核性抗酸菌感染症)
 - ・ ウイルス感染症
 - ・ 真菌感染症
 - ・ その他
- ・ 血液培養: 陽性 or 陰性
- ・ 起炎菌(名前と検体)
- ・ 昇圧剤の使用の有無
- ・ ドレナージや手術の有無

血液検査(データがあれば)

- ・ 受診時: 白血球数, 好中球数, 桿状核球数, CRP, プロカルシトニン
- ・ day2: 白血球数, 好中球数, 桿状核球数, CRP, プロカルシトニン

⑤ 主要評価項目、副次的評価項目

主要評価項目

- ・ 入院後48時間の輸液量が4000mL以上の症例において、入院時にAKIを合併した患者群でのAKI累積改善率への入院後48時間のCl投与量の影響(交絡因子として年齢, 48時間の輸液量, CKDの

有無, 入院時Cr, 重症DKAかHHS, 昇圧剤を必要とするショック, 腎機能に影響のある薬剤の使用で調整. 死亡, 退院は打ち切りデータとして扱う)

副次的評価項目

- a. 高血糖緊急症に関する疫学, 臨床的特徴, 予後
 - ・ DKA, HHSの年間入院率の経時的変化
 - ・ 入院ルート(一般外来, 救急室, 転院)と入院先(一般病棟, ICU/HCU)のそれぞれの患者頻度
 - ・ 糖尿病のタイプ別の頻度, 新規発症の割合と罹患期間, 発症前使用糖尿病薬の種類と使用頻度
 - ・ 誘発因子/入院時合併症の種類と頻度
 - ・ 入院後の合併症の種類と頻度
 - ・ 医療資源: 蘇生に必要な輸液量(最初の48時間), 昇圧剤の使用の頻度, 人工呼吸器の使用の割合と期間, 腎代替療法の使用の頻度と回数
 - ・ 予後: 入院期間, ICU期間, 病院死亡率
 - ・ 病院死亡と関連のある因子
- b. 高血糖緊急症における輸液療法の腎機能への影響
 - ・ 入院時にAKIを合併しない症例でのAKIの重症度別発症率とその後の回復率
 - ・ 入院時にAKIを合併せず, 入院後48時間での輸液量が4000mL以上の症例における総CI量のAKIの累積発症率への影響. (輸液量で調整)
 - ・ 入院後48時間の輸液量が4000mL以上の症例において、入院後48時間のCI投与量のMAKE30に対する影響. (輸液量で調整)
 - ・ 入院時にAKIのある患者において(輸液量<4000mLの症例も含む)、AKI累積改善率への入院後48時間のCI投与量の影響. (輸液量で調整)
 - ・ 48時間での総CI投与量と48時間および1週間での血清CI上昇(血清CI最高値-入院時初回血清CI)の相関
 - ・ 入院時AKI合併患者と非合併患者での背景糖尿病, 既往歴, 誘発因子, 入院時合併症, 予後の比較
 - ・ 48時間で使用された輸液の種類と量
- c. 高血糖緊急症における感染症の診断
 - ・ 誘発因子としての感染症の種類と頻度、起炎菌、血液培養の陽性率、昇圧剤を要する感染症の頻度、ドレナージや手術を要する感染症の頻度
 - ・ 感染症, 重症感染症(起炎菌としての(汚染菌を除く)血液培養陽性、昇圧剤や手術、ドレナージを必要とする感染症)の存在と以下の因子の関連性→体温, 意識レベル:GCS \leq 14かJCS \geq 1-2, 呼吸数 \geq 22, 脈拍 \geq 100, 収縮期血圧 \leq 100mmHg, 白血球数, 呼吸数, 桿状核球数, CRP, プロカルシトニン, 乳酸アシドーシス+呼吸性アルカローシス
 - ・ 体温, 白血球数, 桿状核球数, CRP, プロカルシトニン, 乳酸アシドーシス+呼吸性アルカローシスの感染症、重症感染症の診断能

⑥ 統計解析

主要評価項目

- ・ 48時間に4000mL以上輸液を要した高血糖緊急症かつ入院時にAKIのある患者において、入院48時間に投与した輸液中の総CI量を先行因子としてcox比例ハザードモデルでAKIの回復への影響を検討する. 交絡因子として年齢, 48時間の輸液量, CKDの有無, 入院時Cr, 重症DKAかHHS, 昇圧剤を必要とするショック, 腎機能に影響のある薬剤の使用で調整する
- ・ ベースラインCrが既知の患者のみの場合も同様に行う.

副次的評価項目

- ・得られた患者背景データは連続変数は正規分布に従う場合は平均±標準偏差, 正規分布に従わない場合は中央値(四分位点)で表現. カテゴリー変数は%(数)で表現する.
- ・必要に応じて連続変数の比較はStudent's t testかMann-Whitney's U test, カテゴリー変数の比較はChi-square testかFisher's exact testで比較
- ・入院後48時間の輸液量が4000mL以上の症例において、MAKE30をアウトカムとし、輸液量で調整した入院後48時間のCl投与量との相関を検討する.
- ・高血糖緊急症かつ入院時にAKIのある患者(輸液量<4000mLの症例も含む)において、入院48時間に投与した輸液中の総Cl量を先行因子としてcox比例ハザードモデルでAKIの回復への影響を検討する. 交絡因子として年齢, ICU入室, 48時間の輸液量, ベースラインCr, 入院時Cr, 重症DKAかHHS, 昇圧剤を必要とするショック, 腎機能に影響のある薬剤の使用を共変数としてモデルに取り込み調整する
- ・感染症、重症感染症の診断における体温, 白血球数, 桿状核球数, CRP, プロカルシトニン, 乳酸アシドーシス+呼吸性アルカローシスのうち有用なパラメーターを多変量解析を用いて検討し、有用性が示されたものはROC曲線による評価にて精査する

⑦ 目標症例数と研究予定期間

- ・目標症例数: 700例
 - ・主要評価項目においては、48時間に4000mL以上細胞外液製剤の輸液を要した高血糖緊急症かつ入院時にAKIのある患者において、入院48時間に投与した輸液中の総Cl量を先行因子としてcox比例ハザードモデルでAKIの回復への影響を検討する. 交絡因子として年齢, 48時間の輸液量, CKDの有無, 入院時Cr, 重症DKAかHHS, 昇圧剤を必要とするショック, 腎機能に影響のある薬剤の使用で調整する予定である. 感染症に誘発されたDKAの研究では退院時(およそ2週間の入院期間)でのAKIの回復は90%でみられているという報告がある。また、ICU入室したDKAのAKI合併頻度は50-80%であり、今回の研究は一般病棟入院も含むことから入院時にAKIの合併症例の頻度を30%と仮定し、1説明変数あたり10例のイベント(AKIの回復)が必要とすれば、説明変数8個では80例の入院時AKIかつ退院時回復の症例が必要となる。また48時間で4000ml以上の細胞外液製剤の輸液をした症例は高血糖緊急症全体の50%と仮定すると目標症例数は $80 \times 1 / 0.9 \times 100 / 30 \times 1 / 0.5 = 592$ 例。データ欠測を15%程度と考慮し700例と見積る。
 - ・因みに藤田保健衛生大学でDKAもしくはHHSで過去5年の入院患者数は46名(DKA 36名, HHS 10名), 再入院1回であった。施設の規模の差を考慮し20-30施設の参加をお願いしたいと考えています。
- ・研究予定期間: 倫理委員会で承認された月から2017年12月31日までに参加施設登録および情報収集を終了し、2019年1月1日までに解析, 論文, 学会発表を行う。

6. インフォームド・コンセント (IC) の手続き及び方法

当該研究に関する情報を通知又は公開し、研究の実施又は継続について、研究対象者が拒否できる機会を保障する。研究責任者は、研究対象者からのオプトアウトの機会を確保するため、藤田保健衛生大学 救急総合内科ホームページ内 (<http://fujitagimer.jimdo.com/>) に、以下の事項を記載する (掲載期間: 倫理審査委員会承認日~2019年1月1日)。

研究の課題名

研究目的

研究の方法

個人情報の取り扱い
資金源
研究機関と責任者
問い合わせ先

7. 個人情報等の取扱い

本大学における研究責任者および研究分担者、研究協力者、共同研究施設における研究協力担当者は個人情報の取扱いに関して、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「個人情報の保護に関する法律」及び適用される法令、条例等を遵守する。本研究により得られた情報は、研究対象者の秘密保護に十分配慮し、特定の個人を識別することができないよう、研究対象者に研究者のみが知り得る符号もしくは番号を付与し対応表を別に作成する（連結可能匿名化）。対応表は本学においてはA棟4階の救命ICU医師待機室の鍵の掛かるロッカーに保管し、自施設外に個人を識別することができる情報の持ち出しは行わない。共同研究施設の研究協力担当者も自施設において同様に鍵のかかる場所に保管する。

8. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究は介入を伴わない後ろ向き観察研究であり、個人情報も厳重に管理された上で実施される。本研究に伴い研究対象者には負担やリスクは生じない

9. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

個人情報（プライバシー）は、厳重に保護する。本大学での研究実施中を含む期間における保管の責任者は研究責任者、共同研究施設においてもその施設の患者情報の保管の責任者を決定する。当院での保管場所はA棟4階の救命ICU医師待機室とする。方法は、紙の資料の場合は匿名化して鍵のかかるロッカーに保存する。データの場合は、パスワードをかけ入力したパソコンは学外に持ち出すことなくA棟救命ICU医師待機室で厳重に保管する。パソコンは研究目的以外には使用しない。研究期間の終了とともに、連結不可能匿名化を行う。共同研究施設においても同等のセキュリティの元で紙資料およびデータの保管を行う。共同研究の目的のためデータの送信を行う場合は患者データを含む資料は個人が特定されないよう各施設で連結可能匿名化を行った後に、暗号化通信、または親展で郵送する。論文や学会発表はもちろん個人が特定できるすべてのものは消去した上で、教育、研究発表などに用いる。

本研究での情報の保管期間は、研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とする。保管期間終了後は、紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。その他媒体に関しては、匿名化のうえ適切な方法で廃棄する。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合、予め研究計画書を変更し、倫理審査委員会事務局を介し、研究機関の長へ報告する。その他、研究機関の長へ報告が必要な事項も、原則倫理審査委員会事務局を介して行う。

11. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、企業や団体との利害関係はないため、利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じない。

12. 研究に関する情報公開の方法, 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究責任者は、研究対象者からのオプトアウトの機会を確保するため、藤田保健衛生大学 救急総合内科ホームページ内 (<http://fujitagimer.jimdo.com/>) に、研究の概要を記載する（掲載期間：倫理審査委員会承認日～2019年1月1日）。また、依頼がある場合において、研究の実施や個人情報保護に支障の無い範囲で、研究実施計画書等を閲覧ができるようにする。

また研究対象者等及びその関係者からの相談等に対しては、研究責任者および研究分担者が電話もしくは面会の上対応する。

13. 今後の計画

2017.1月-2017.12月 参加施設募集, データ収集, 解析

本研究で得られた結果は、国内および国外の、集中治療、救急、または内科に関係する学会で発表し、これらのいずれかの領域の学術誌に論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個人情報のもとより、個別の参加施設の情報も一切公表しない。

14. 参考文献

1. Centers for Disease Control and Prevention, Diabetes Public Health Resource http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hospitalization_national.htm (Accessed on October 09, 2016)
2. Venkatesh B, Pilcher D, Prins J, Bellomo R, Morgan TJ, Bailey M. Incidence and outcome of adults with diabetic ketoacidosis admitted to ICUs in Australia and New Zealand. *Crit Care*. 2015;19:451. PMID: 26715333
3. Fishbein HA, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. In *Diabetes in America*. National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, 1995, p. 283–291 (NIH publ. no. 95-1468)
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S72-6. PMID: 24070967
5. 日本糖尿病学会. 糖尿病における急性代謝失調. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013. pp263-278. 南江堂
6. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1335-43. PMID: 19564476
7. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. 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. *Ann Surg*. 2012 Jul;256(1):18-24. PMID: 22580944
8. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1566-72. PMID: 23073953

9. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Feb;41(2):257-64. PMID:25518951
10. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, Setoguchi S, Beadles C, Lindenauer PK. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis*. *Crit Care Med.* 2014 Jul;42(7):1585-91. PMID: 24674927
11. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1897-905. PMID: 25293535
12. Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J.* 2007 Apr;24(4):276-80. PMID: 17384382
13. Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg.* 2008 Jul;107(1):264-9. PMID: 18635497
14. Hasman H, Cinar O, Uzun A, Cevik E, Jay L, Comert B. A randomized clinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids on acid-base status in dehydrated patients in the emergency department. *Int J Med Sci.* 2012;9(1):59-64. PMID: 22211091
15. Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, Imani F, Meysamie AP, Khashayar P, Najafi A. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail.* 2008;30(5):535-9. PMID:18569935
16. Kim SY, Huh KH, Lee JR, Kim SH, Jeong SH, Choi YS. Comparison of the effects of normal saline versus Plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney transplantation using the Stewart and base excess methods. *Transplant Proc.* 2013 Jul-Aug;45(6):2191-6. PMID: 23953528
17. Mahajan V, Sajan SS, Sharma A, Kaur J. Ringers lactate vs Normal saline for children with acute diarrhea and severe dehydration- a double blind randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2012 Dec;49(12):963-8. PMID: 22791671
18. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med.* 2011 Jul;29(6):670-4. PMID: 20825879
19. Modi MP, Vora KS, Parikh GP, Shah VR. A comparative study of impact of infusion of Ringer's Lactate solution versus normal saline on acid-base balance and serum electrolytes during live related renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012 Jan;23(1):135-7. PMID: 22237237
20. O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, Bennett-Guerrero E. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg.* 2005 May; 100(5):1518-24. PMID: 15845718

21. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999 May;90(5):1265-70. PMID: 10319771
22. Takil A, Eti Z, Irmak P, Yilmaz Göğüş F. Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated ringer's solution during major spine surgery. *Anesth Analg*. 2002 Aug;95(2):294-8. PMID: 12145036
23. Van Zyl DG, Rheeder P, Delport E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012 Apr;105(4):337-43. PMID: 22109683
24. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg*. 2001 Oct;93(4):817-22. PMID: 11574339
25. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):710-717. PMID: 21645639
26. Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, Anderson BA, Scherer LA. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg*. 2014 Feb;259(2):255-62. PMID: 23732264
27. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrkens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Oct 27;314(16):1701-10. PMID: 26444692
28. Venkatesan K. Acute Kidney Injury With Buffered Crystalloids vs Saline Among ICU Patients. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1519. PMID: 27115271
29. JSEPTIC 簡単アンケート 55 弾. 糖尿病性ケトアシドーシス/高浸透圧高血糖症候群の輸液療法 . <http://www.jseptic.com/rinsho/questionnaire55.pdf>. (Accessed on October 10, 2016)
30. Orban JC, Maizière EM, Ghaddab A, Van Obberghen E, Ichai C. Incidence and characteristics of acute kidney injury in severe diabetic ketoacidosis. *PLoS One*. 2014 Oct 22;9(10):e110925. PMID: 25338064
31. Azevedo LC, Choi H, Simmonds K, Davidow J, Bagshaw SM. Incidence and long-term outcomes of critically ill adult patients with moderate-to-severe diabetic ketoacidosis: retrospective matched cohort study. *J Crit Care*. 2014 Dec;29(6):971-7. PMID: 25220529
32. Cheng YC, Huang CH, Lin WR, Lu PL, Chang K, Tsai JJ, Bojang KS, Lin CY, Chen YH. Clinical outcomes of septic patients with diabetic ketoacidosis between 2004 and 2013 in a tertiary hospital in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016 Oct;49(5):663-671. PMID: 25442866
33. Kamata Y, Takano K, Kishihara E, Watanabe M, Ichikawa R, Shichiri M. Distinct clinical characteristics and therapeutic modalities for diabetic ketoacidosis in type 1 and

type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2016 Jun 29. pii: S1056-8727(16)30252-5. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.023. [Epub ahead of print] PMID: 27499457

34. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Predisposing factors for the diabetic hyperosmolar state. *Arch Intern Med*. 1987 Mar;147(3):499-501. PMID:3827427
35. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med*. 1991 Nov-Dec;6(6):495-502. PMID: 1765864
36. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. PMID:26903338
37. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165-228. PMID: 23361625
38. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):861-6. PMID: 19696442
39. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96. PMID: 16625125
40. Slovis CM, Mork VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis and infection: leukocyte count and differential as early predictors of serious infection. *Am J Emerg Med*. 1987 Jan;5(1):1-5. PMID: 3101715
41. Xu W, Wu HF, Ma SG, Bai F, Hu W, Jin Y, Liu H. Correlation between peripheral white blood cell counts and hyperglycemic emergencies. *Int J Med Sci*. 2013 Apr 18;10(6): 758-65. PMID: 23630441
42. Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury 2012. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php.
43. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009 Jun;53(6):982-92. PMID: 19339088
44. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, Wang L, Byrne DW, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SALT Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group.. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive

Care Unit: The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Oct 17. [Epub ahead of print]. PMID: 27749094

45. Gokel Y, Paydas S, Koseoglu Z, et al. Comparison of blood gas and acid-base measurements in arterial and venous blood samples in patients with uremic acidosis and diabetic ketoacidosis in the emergency room. *Am J Nephrol.* 2000 Jul-Aug; 20(4):319-23. PMID: 10970986