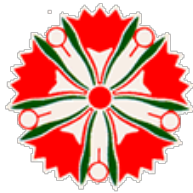


AKIに対する急性血液浄化療法 の至適開始時期



大阪府済生会千里病院
千里救命救急センター



澤野宏隆

AKIについて

- 急性腎障害（acute kidney injury; AKI）は急速に腎障害が進展し、生体恒常性の維持が困難となった病態を指し、多彩な原因疾患から生じうる症候群。
- 基礎疾患や合併症などの患者背景、AKIが発生した状況などにより、AKIの特徴も様々である。

CAUSES OF ACUTE KIDNEY INJURY

Prerenal

Sudden and severe reduction in blood pressure (shock) or interruption of blood flow to the kidneys from severe injury or illness

- Blood loss
- Dehydration
- Heart failure
- Sepsis
- Vascular occlusion

Intrinsic Renal

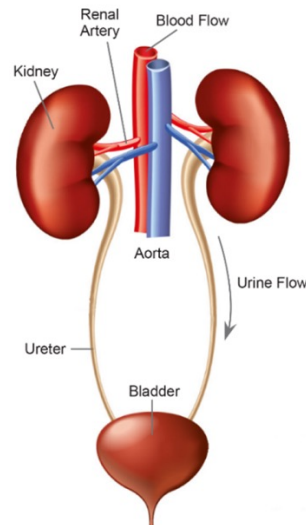
Direct injury to the kidneys by inflammation, drugs, toxins, infection, or reduced blood supply

- Acute tubular necrosis
 - Drugs
 - Toxins
 - Prolonged hypotension
- Glomerulonephritis
- Acute tubular necrosis
 - Drugs
 - Toxins
 - Autoimmune disease
 - Infection
- Small-vessel vasculitis

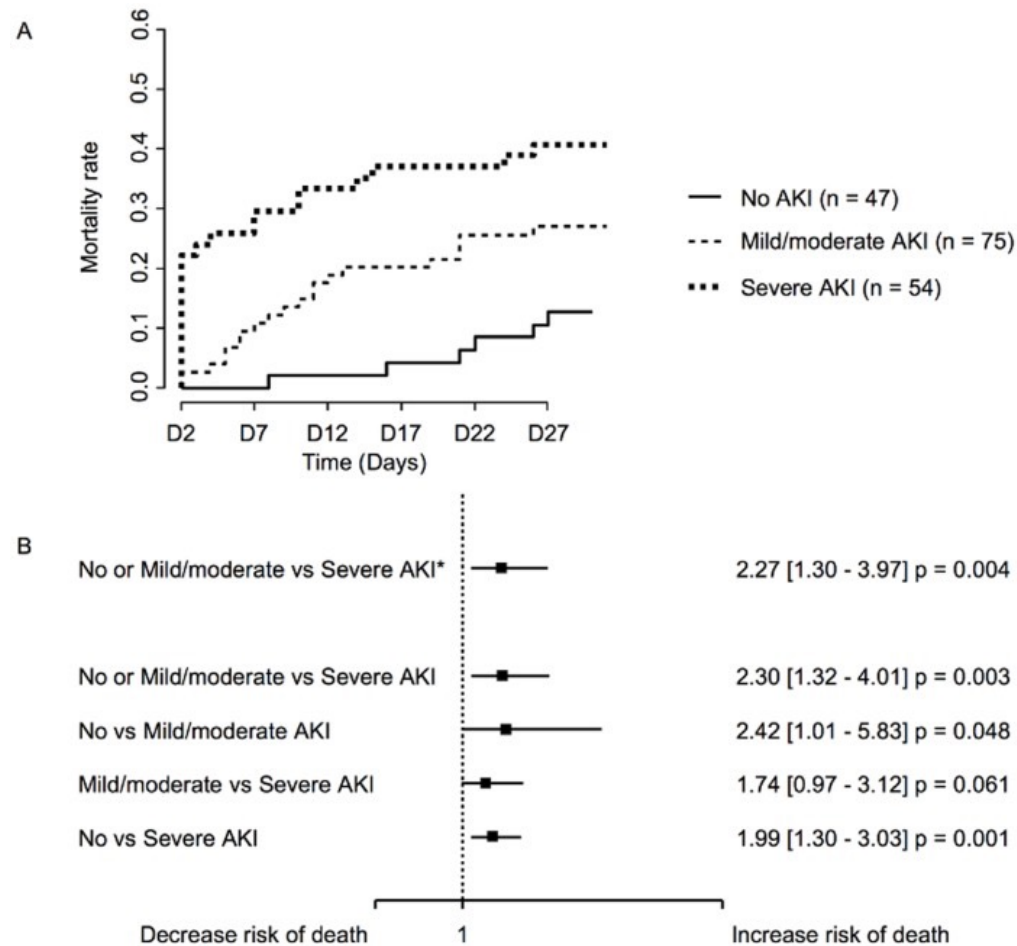
Postrenal

Sudden obstruction of urine flow due to enlarged prostate, kidney stones, bladder injury or tumor

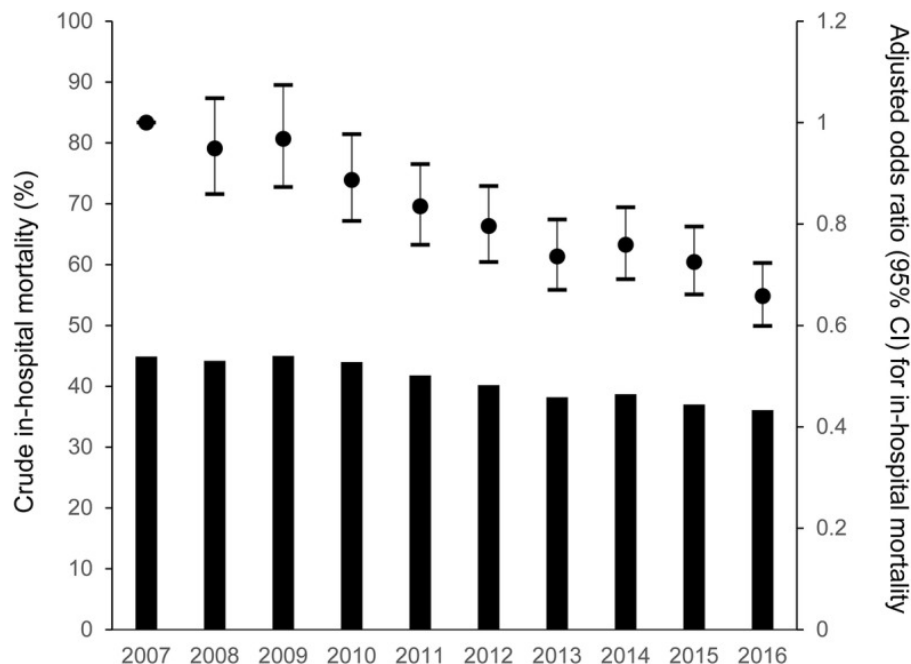
- Benign prostatic hyperplasia
- Cervical cancer
- Meatal stenosis/phimosis
- Retroperitoneal fibrosis
- Prostate cancer
- Urinary calculi



- AKI発症頻度は、ICUで治療を受ける重症患者の概ね30-40%と報告され、AKIの重症度が高度になるとともに死亡率が上昇する。

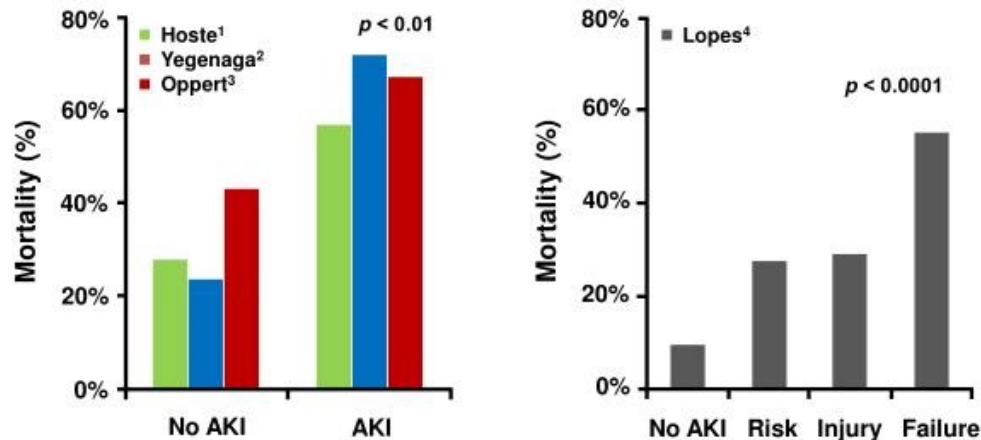


- 原因疾患にかかわらず、血液透析を中心とした急性血液浄化療法を必要とするAKI（Dialysis-requiring AKI；AKI-D）は最重症である。
- DPCデータを用いた検討によれば、成人ICUにおいてAKI-D患者の院内死亡率は40%以上である。



- 経年的に改善傾向を認めるものの、敗血症を原因としたAKIの予後は不良で死亡率が50%を超えている。
- 高い死亡率は世界からも報告されており、AKIが単なる腎不全だけではなく、多臓器不全を呈していることが想定される。

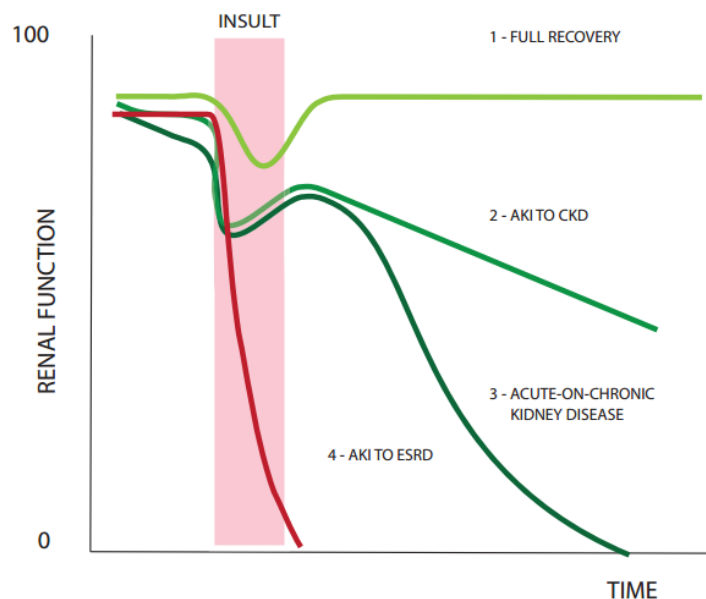
Mortality of Sepsis Patients ± AKI



1. Hoste EAJ, Lameire NH, Vanholderet RC et al. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1022-30.
2. Yegenaga I, Hoste E, Van Biesen W et al. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(5):817-24.
3. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(3):904-9.
4. Lopes JA, Jorge S, Resina C et al. *Crit Care.* 2007;11(2): 408.

- 従来はAKIは可逆的な病態であり、急激な腎機能低下からほぼ完全に発症前の状態に戻ることがほとんどであると考えられていた。
- しかし、近年、AKIからの回復過程において発症前の腎機能までには戻らないこと、AKI発症後よりCKDの進展が加速することが判明した。
- AKI発症のリスクとしてCKDが最も強い因子の1つであるとも報告されている（acute-on-chronic）。
- CKDがAKIのリスクであると同時に、AKIもCKDのリスクである考えが提示された。

Chawla LS. et al. N Engl J Med 2014;371:58-66.

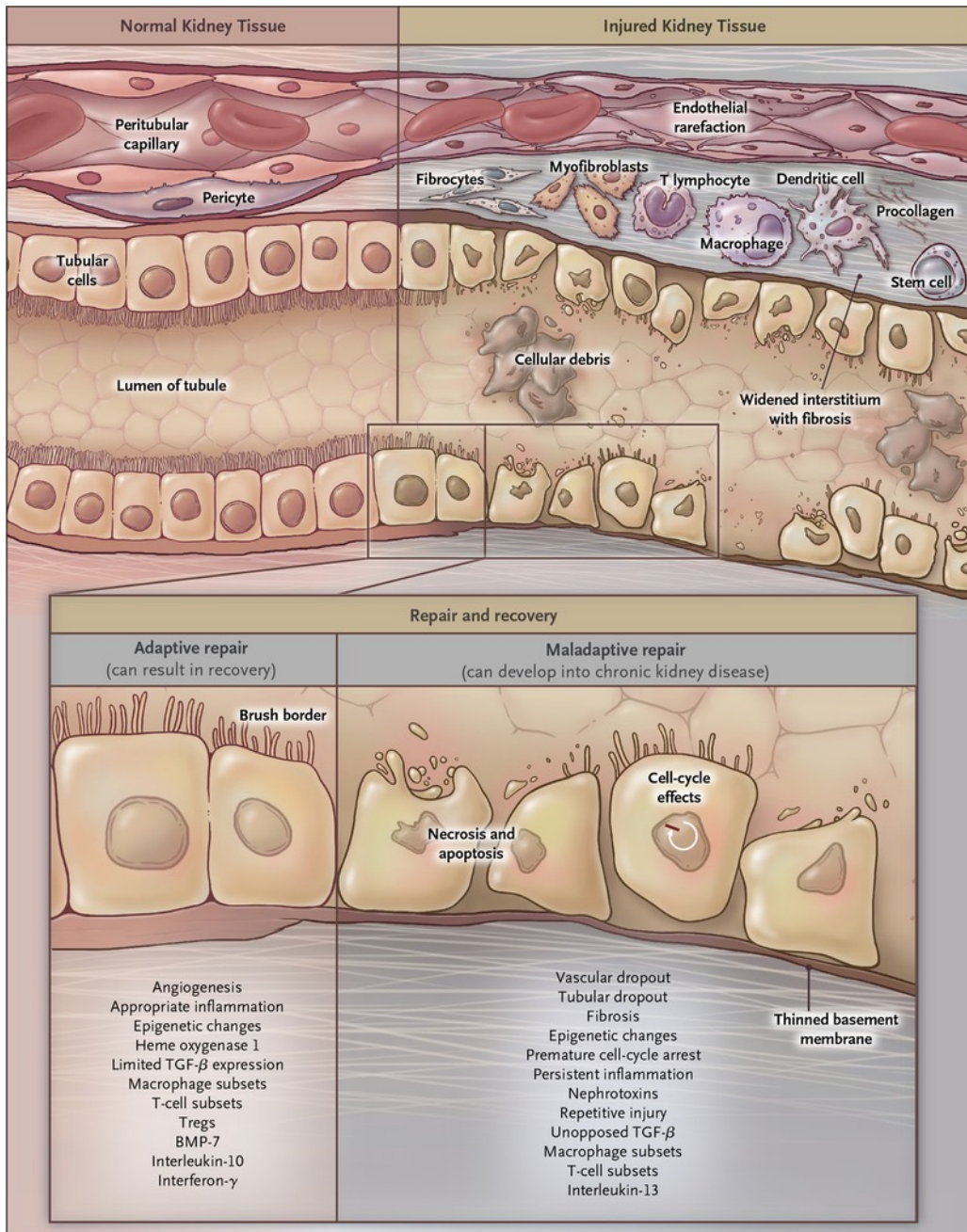


Cerda J. et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3: 881-886,

AKIのバイオマーカー

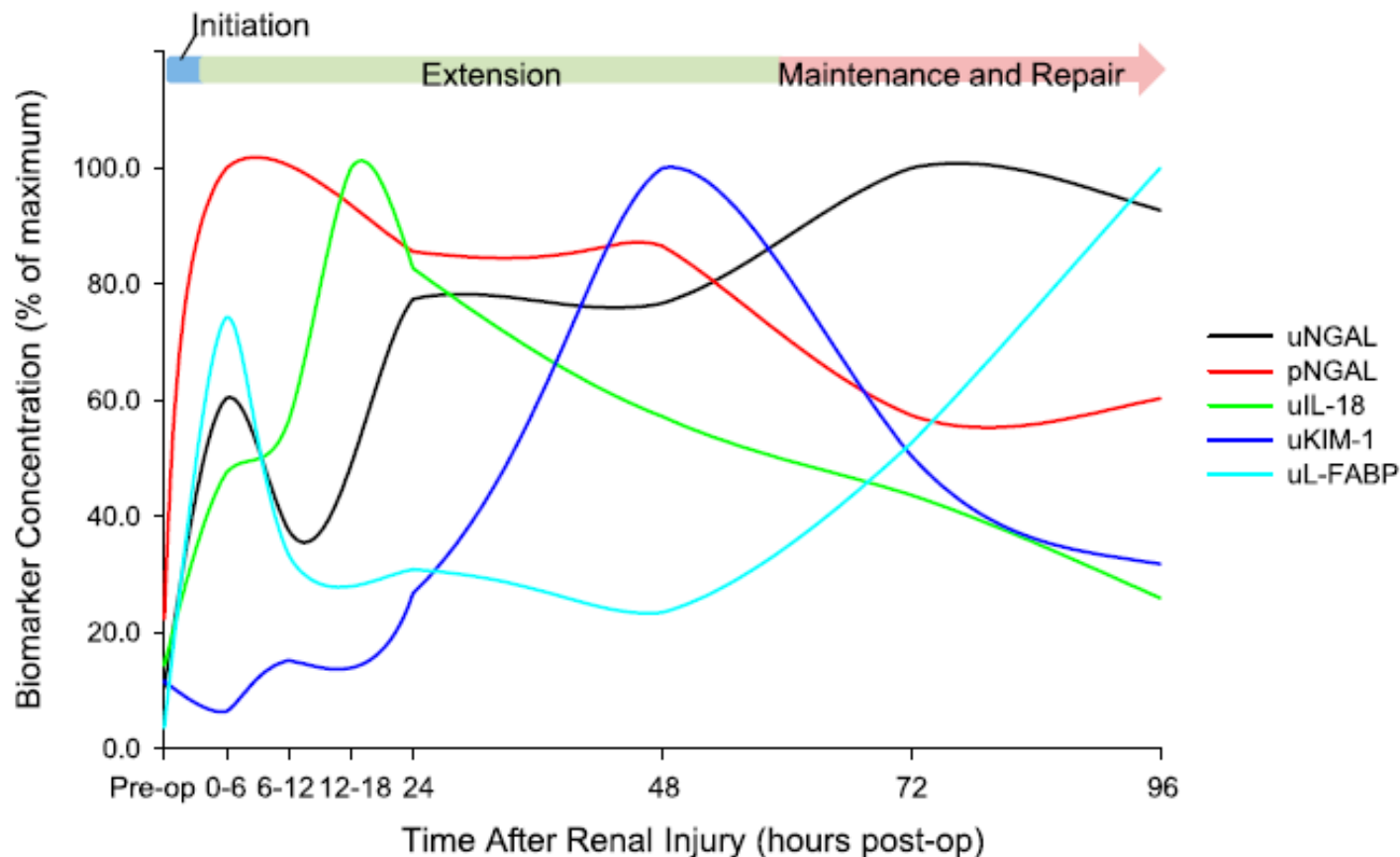
AKI biomarker	Biological role	Biological sample	Stress marker	Damage marker	Functional marker	Roles in practice	Populations studied	Limitations
AAP; ALP; γ -GT	Enzymes located on the brush border of proximal tubular cells; released into urine after tubular damage	Urine		X		Diagnosis and severity of AKI	ICU	Elevated in UTI, cardiovascular disease, stroke
CCL14	Pro-inflammatory chemokine; released into urine following tubular cell stress/damage	Urine		X		Kidney recovery	ICU	Performance might vary in different AKI phenotypes
Chitinase 3-like protein 1	39-kDa intracellular protein of glycoside hydrolase family; expressed by endothelial cells, macrophages, and neutrophils and released into the urine and plasma	Urine Plasma		X		Diagnosis of AKI	Cardiac surgery ICU	Limited performance in real-world settings as a single biomarker
Cystatin C	13-kDa cysteine protease inhibitor produced by nucleated human cells; freely filtered	Plasma			X	Diagnosis of AKI and measurement of severity	Cardiac surgery Liver transplantation Hospitalized patients	Confounded by age, sex, inflammatory state, diabetes, low albumin, muscle mass, high-dose steroids
DKK3	38-kDa renal tubular cell-derived glycoprotein; secreted into urine under tubular stress conditions	Urine	X			Risk assessment and prediction of AKI	Cardiac surgery	Elevated in CKD
HGF	Antifibrotic cytokine produced by mesenchymal cells; involved in tubular cell regeneration after AKI and measured in plasma	Plasma		X		Severity of AKI and renal recovery	Hospitalized	Limited performance
Hepcidin	2.78-kDa peptide hormone predominantly produced in hepatocytes; freely filtered into urine and plasma	Urine Plasma		X		Diagnosis of AKI and assessment of severity	Cardiac surgery ICU	Decreased in anemia and increased in inflammatory state
TIMP-2; IGFB7	Metalloproteinases released during tubular cell cycle arrest (cell cycle arrest biomarker)	Urine	X			Prediction and diagnosis of AKI and assessment of severity	Cardiac and noncardiac surgery ICU	Elevated in diabetes
IL-18	18-kDa pro-inflammatory cytokine; released into urine following tubular cell damage	Urine		X		Prediction and diagnosis of AKI	Hospitalized patients ICU ED cardiac surgery	Elevated in inflammatory state Lack of cutoff values
KIM-1	Transmembrane glycoprotein produced by proximal tubular cell; released into urine after tubular cell damage	Urine		X		Prediction and diagnosis of AKI and assessment of severity	Hospitalized patients ED cardiac surgery ICU	Elevated in chronic proteinuria and inflammatory diseases
L-FABP	14-kDa intracellular lipid chaperone; freely filtered and reabsorbed in proximal tubule; excreted into urine after tubular cell damage and measured in the urine and plasma	Urine Plasma		X		Diagnosis of AKI	Cardiac surgery ICU ED	Associated with anemia in nondiabetic patients
NAG	>130-kDa lysosomal enzyme; released into urine after tubular damage	Urine		X		Diagnosis of AKI	Cardiac surgery Hospitalized patients	Elevated in diabetes and albuminuria
NGAL	At least 3 different types measured in the urine and plasma Monomeric 25-kDa glycoprotein produced by neutrophils and epithelial tissues, including tubular cells Homodimeric 45-kDa protein produced by neutrophils Heterodimeric 135-kDa protein produced by tubular cells	Urine Plasma		X		Diagnosis of AKI and measurement of severity	Cardiac and noncardiac surgery Coronary angiography ICU hospitalized patients Posttransplant ED	Elevated in sepsis, UTI, CKD Lack of specific cutoff values
Netrin-1	50–75-kDa laminin-related molecule minimally expressed in proximal tubular cells of normal kidneys; released into urine after tubular cell damage	Urine		X		Diagnosis of AKI	Cardiac surgery	Limited data in high-risk settings, for example, CKD, diabetes, critical illness
PENK	Endogenous polypeptide hormone in adrenal medulla, immune system, and renal tissue; freely filtered and measured in plasma	Plasma			X	Diagnosis and assessment of severity of AKI and renal recovery	ICU cardiac surgery Hospitalized patients	

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; ED, emergency department; ICU, intensive care unit; UTI, urinary tract infection; AAP, alanine aminopeptidase; ALP, alkaline phosphatase; γ -GT, γ -glutamyl transpeptidase; CCL14, C-C motif chemokine ligand 14; DKK3, dickkopf-3; HGF, hepatocyte growth factor; TIMP-2, tissue metalloproteinase-2; IGFB7, insulin-like growth factor binding protein 7; IL-18, interleukin-18; KIM-1, kidney injury molecule-1; L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein; NAG, N-acetyl- β -D-glucosaminidase; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; PENK, proenkephalin-A.



- 新たなAKIバイオマーカーがいくつか開発され実臨床においても測定可能となっている。
- 特に集中治療領域において生じるAKIの主たる障害部位が尿細管であることから、尿細管上皮細胞の障害によって血中あるいは尿中に放出される物質を同定・測定し、新規バイオマーカーとして臨床応用することが試みられ

- AKI後のバイオマーカーの経時変化を心血管手術でのコホート研究から得られたデータから分析。



- 術後AKIにおいてNGALが真っ先に上昇し、続いてL-FABP、IL-18と続き、遅れてKIM-1が上昇する。

AKIのバイオマーカーはRRT導入の予測になりうる

尿中 NGAL	AUC 0.720 (95% CI 0.638–0.803)
尿中 NGAL (尿中Cre補正)	AUC 0.727 (95% CI 0.678–0.776)
血漿 NGAL	AUC 0.787 (95% CI 0.715–0.824)
血清 NGAL	AUC 0.675 (95% CI 0.628–0.828)
全血 NGAL	AUC 0.720 (95% CI 0.638–0.803)
血中 NGAL 全て	AUC 0.720 (95% CI 0.638–0.803)
尿中 Cystatin C (尿中Cre補正)	AUC 0.934 (95% CI 0.895–0.934)
血漿 Cystatin C	AUC 0.690 (95% CI 0.690–0.990)
血清 Cystatin C	AUC 0.723 (95% CI 0.723–0.803)
血中 Cystatin C 全て	AUC 0.768 (95% CI 0.729–0.807)
血漿クレアチニン	AUC 0.772 (95% CI 0.715–0.829)
血清クレアチニン	AUC 0.759 (95% CI 0.717–0.800)
血中クレアチニン 全て	AUC 0.764 (95% CI 0.732–0.796)
尿中TIMP-2 × IGFBP-7	AUC 0.857 (95% CI 0.789–0.925)

いくつかのバイオマーカーは、AKIを有する重症患者に対するRRT導入を予測するのに有効である。RRTを開始する時期の決定の指針として日常的に使用することは現在のところ不可能である。

AKI診療ガイドライン2016



CQ2-1 AKI 診断に際して KDIGO 診断基準を使用すべきか？

推奨：RIFLE 基準および AKIN 基準に比較して生命予後の予測に優れていることから、AKI の診断には KDIGO 基準を用いることを提案する。ただし、腎予後の予測については、どの基準を用いるべきか明らかではない。

推奨の強さ **2** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：KDIGO 基準と AKIN および RIFLE 基準を比較した検討で、アウトカムとして死亡が評価された観察研究が 11 編抽出されたが、透析導入について評価したものはなかった。11 編の観察研究において KDIGO 基準による AKI 診断と RIFLE あるいは AKIN 基準を比較したものでは、KDIGO は RIFLE、AKIN よりも高い精度あるいは同等に院内死亡率を反映することが示されている。

KDIGOによるAKI診断基準と重症度分類には、血清クレアチニン濃度の経時的な変化と尿量が採用されている。

定義	1. $\Delta sCr > 0.3\text{mg/dL}$ (48h以内) 2. sCr の基礎値から1.5倍上昇 3. 尿量 0.5ml/kg/h 以下が6h以上持続	
	sCr	尿量
Stage1	$\Delta sCr > 0.3\text{mg/dL}$ or sCr 1.5~1.9倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 6h以上
Stage2	sCr 2.0~2.9倍上昇	0.5 ml/kg/h 未満 12h以上
Stage3	sCr 3.0倍~上昇 or sCr $>4.0\text{mg/dL}$ までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 ml/kg/h 未満 24h以上 or 12h以上の無尿

定義1-3の一つを満たせばAKIと診断する。sCrと尿量による重症度分類では重症度の高いほうを採用する。

- ◆ RRT開始タイミングに関するRCTにおいてもKDIGOの重症度分類に基づいた症例エントリーが行われている。
- ◆ しかし、実臨床においては、血清クレアチニン濃度や尿量のみでRRT開始を検討する事は少ない。
- ◆ 酸塩基平衡・血清電解質異常や利尿薬抵抗性の乏尿・溢水が開始の根拠となることが多い。
- ◆ 早期開始の定義においては、血清クレアチニン濃度ではなく、他の腎障害の指標や多臓器不全の重症度（循環不全、呼吸不全）などを用いる方が、臨床プラクティスに合致する。

RRTの至適な開始タイミングについて

KDIGOガイドラインでは「体液量、電解質、酸塩基平衡の致命的になりうる変化がある場合には速やかに血液浄化療法を開始する」との記載がある。

保存治療に抵抗性場合あるいは、そのような状態になると予測され、すぐに改善傾向になると予測されない場合、急性血液浄化を行う。



KDIGO, Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int (Suppl) 2012;2;1-138

1. 重度の溢水：高血圧緊急症（高血圧脳症など）、肺水腫、うっ血性心不全（利尿剤で治療抵抗性、人工呼吸など）
2. 高K血症：血清K >6.0 mEq/L、内科的治療にもかかわらず >5.5 mEq/L、心電図変化（T波増高、wideQRS、致死性不整脈、徐脈）
3. 代謝性アシドーシス：pH <7.15 or/and HCO $_3^- \leq 15$ mmol/l
4. 尿毒症症状：意識障害、嘔吐・下痢、心膜炎、
5. 高Mg血症：血清Mg $^{2+} >8$ mEq/L、腱反射消失

RRTを早期に開始するのはどうなのか？

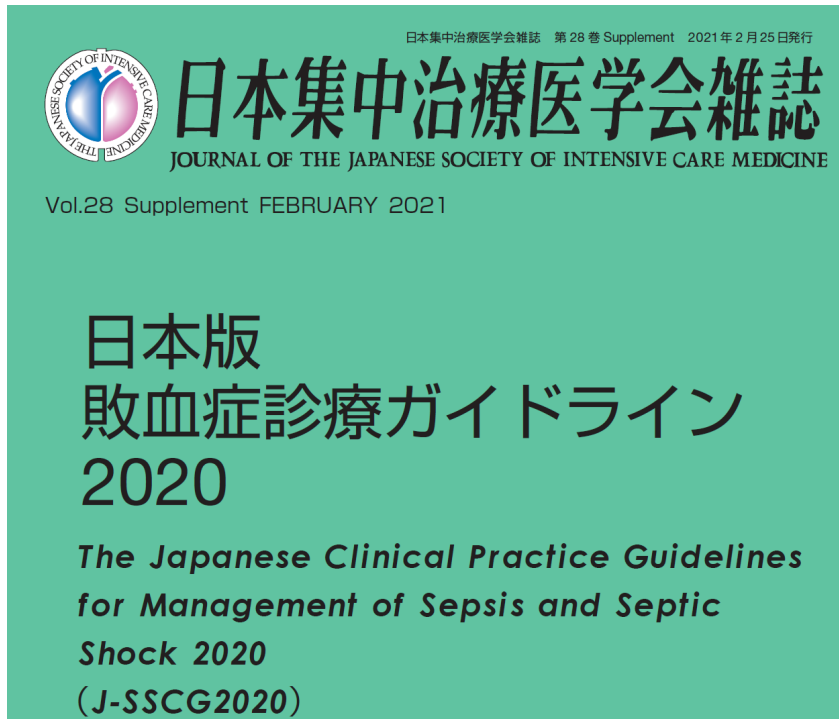
CQ7-1 AKI に対して血液浄化療法を早期に開始すべきか？

推奨：AKI に対して早期の血液浄化療法開始が予後を改善するエビデンスは乏しく、臨床症状や病態を広く考慮して開始の時期を決定すべきである。

推奨の強さ **なし** エビデンスの強さ **C**

エビデンスの総括：9 編の RCT のうち 3 編の単一施設 RCT (心臓手術後 2 編, ICU 1 編) においては、早期の血液浄化療法開始が死亡率低下と関連していた。しかし、多施設 RCT を加えたメタ解析では早期の有効性は支持されなかった。

敗血症診療ガイドラインにおけるAKIの記載



CQ11-4：敗血症性 AKI に対する腎代替療法では持続的治療を行うか？

Answer：敗血症性 AKI に対する腎代替療法は、持続的治療・間欠的治療のどちらを選択しても構わない（GRADE 2C：エビデンスの確実性＝「低」）。ただし、循環動態が不安定な症例については持続的治療を選択する（Good Practice Statement）。

CQ11-5-1：敗血症性 AKI に対して、早期の腎代替療法を行うか？（Stage 2 vs Stage 3 または古典的絶対適応）

Answer：敗血症性 AKI に対して Stage 2 での早期の腎代替療法を行うか否かについて、本ガイドラインでは推奨を提示しない。

CQ11-5-2：敗血症性 AKI に対して、早期の腎代替療法を行うか？（Stage 3 vs 古典的絶対適応）

Answer：敗血症性 AKI に対して Stage 3 での早期の腎代替療法を行わないことを弱く推奨する（GRADE 2D：エビデンスの確実性＝「非常に低」）。

ELAIN study

★患者背景

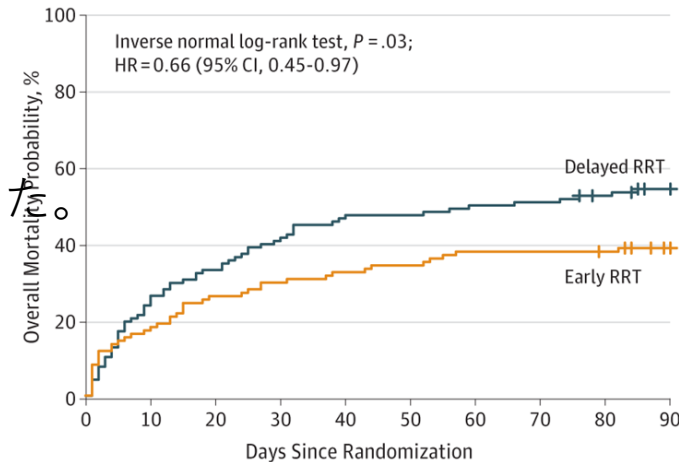
- 18歳以上のAKI患者(KDIGO stage 2 ; 術後患者がmain)
- Plasma NGAL>150 ng/mL
- MAP>65 mmHg
- いずれか1つを満たす (重症敗血症、昇圧薬の使用、体液貯留 ; 肺水腫など、臓器不全 ; SOFA score>2)

★治療プロトコール

- Early-strategy群 :KDIGO stage2の評価後、8時間以内にRRTを開始
- Delayed-strategy群 : KDIGO stage3の評価後、12時間以内にRRTを開始。
- RRT絶対適応 (BUN>100mg/dl, K> 6mEq/L or 心電図異常, Mg²⁺> 8mEq/L、12時間で200ml以下の尿量) があると開始。

★結果

- Early群はDelayed群よりも90日死亡率が有意に低かった
- 透析期間や入院期間も有意に短かった。



No. at risk											
Early RRT	112	92	82	78	75	73	69	69	66	55	
Delayed RRT	119	90	79	70	63	62	59	58	54	48	

AKIKI study

★患者背景

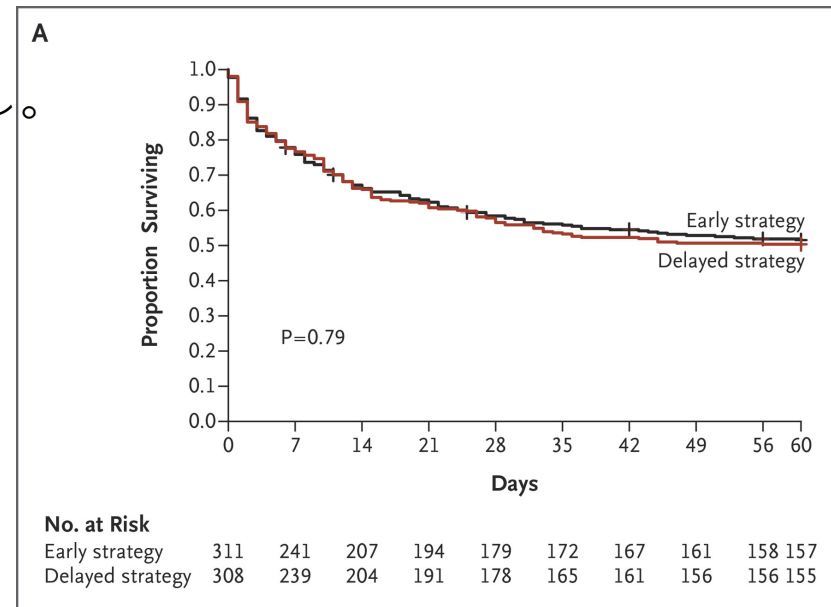
- 18歳以上のAKI患者(KDIGO stage 3)
- 人工呼吸器かvasopressor (epinephrine or norepinephrine)を使用している患者

★治療プロトコール

- Early-strategy群 : 割り付け後速やかにRRT開始
- Delayed-strategy群 : BUN > 112 mg/dl, K > 6 mEq/L, pH < 7.15, 急性肺水腫, 無尿・乏尿が72時間以上があれば速やかにRRT開始

★結果

- Early群とDelayed群で60日死亡率に有意差なし。



IDEAL-ICU study

★患者背景

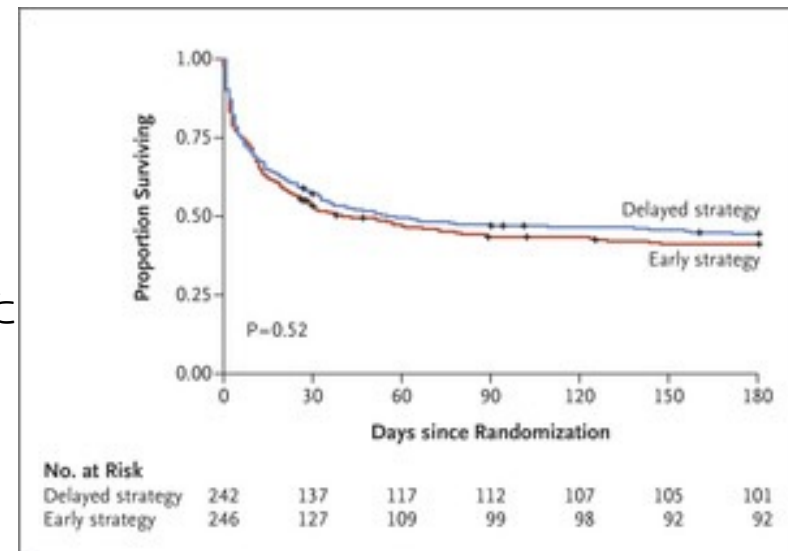
- 18歳以上でICUに入室した**敗血症性ショックの患者**
- RIFLE分類で少なくとも1つ以上のFailure stage基準を満たすAKIを合併
 - 乏尿 (0.3ml/kg/h) が12時間以上
 - 12時間以上の無尿
 - 血清Creがベースラインの3倍もしくは4mg/dLもしくは0.5mg/dL以上の急激な上昇

★治療プロトコール

- Early-strategy群 :RIFLE基準でFailure stageの診断から12時間以内にRRTを開始。
- Delayed-strategy群 : 腎機能が自然回復しない場合やLife-threatening (高K血症 >6.5 mmol/l, 代謝性アシドーシス(pH <7.15), 体液過剰(利尿剤不応性、肺水腫) な状況でなければ48時間以上経過してからRRTを開始。

★結果

- 敗血症性ショックのAKIに対する早期RRTは90日死亡率を改善しない。
- 2回目の中間解析の結果、早期試験中止となった



STARRT-AKI study

★患者背景

- 18歳以上でICUに入室
- KDIGOでStage 2-3のAKI患者(最低でも男性Cre ≥ 1.47 mg/dL,女性 Cre ≥ 1.13 mg/dL)

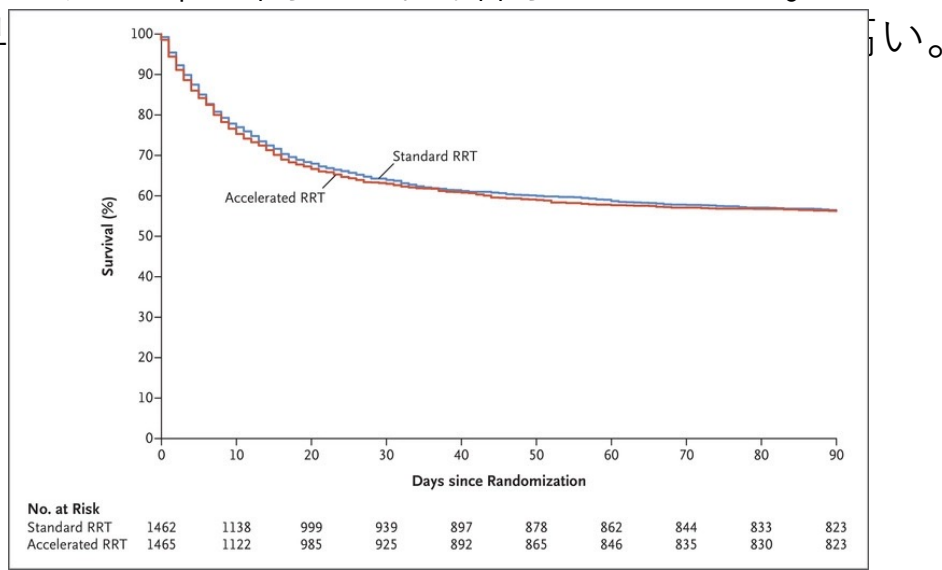
★治療プロトコール

- 早期導入群 :割り付けて12時間以内にRRTを開始。
- 標準群 : RRT絶対適応 (pH < 7.2 or $\text{HCO}_3^- < 12$ mmol/L, K > 6mEq/L, 体液過剰による呼吸不全 ; PF ratio < 200) を満たす、もしくは72時間経過してもAKIが遷延する場合にRRTを開始。

★結果

- 90日死亡率に関して両群間に差がない。

● 早



4研究のまとめ

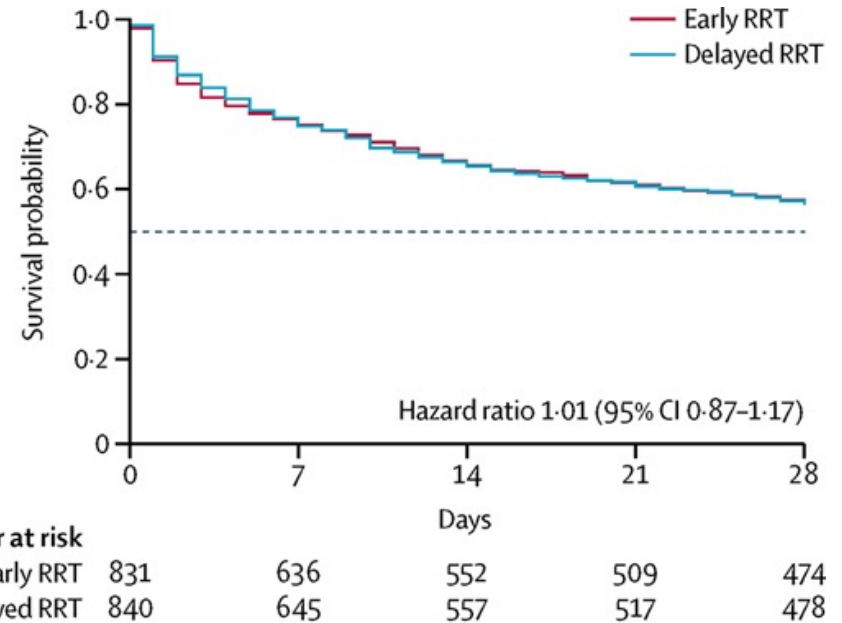
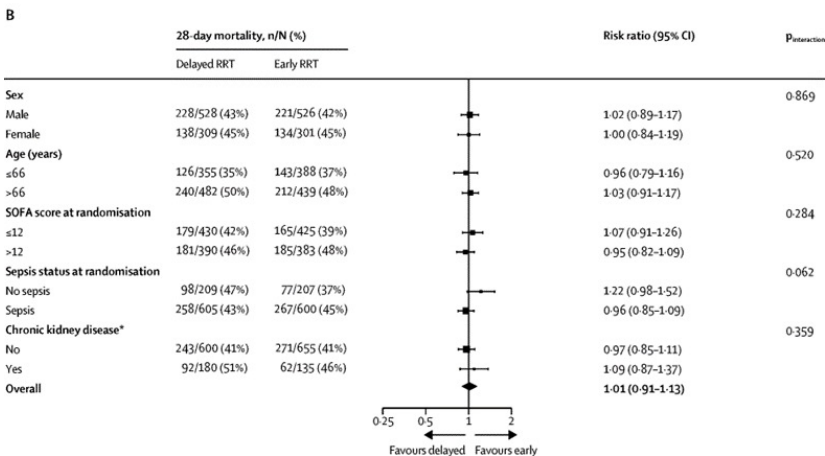
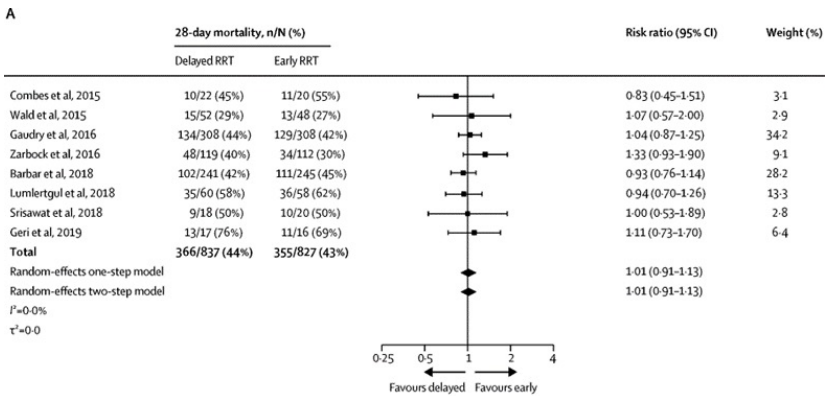
	ELAIN	AKIKI	IDEAL - ICU	STARRT - AKI
発表	JAMA. 2016	NEJM. 2016	NEJM. 2018	NEJM. 2020
実施施設	ドイツ 単施設	フランス 31施設	フランス 29施設	15か国 168施設
症例数	231	620	488	2927
疾患背景	術後 97%	敗血症 79% 術後 21%	敗血症100%	内科 58% 術後 42%
inclusion criteria	KDIGO2	KDIGO3	RIFLE-Failure	KDIGO2-3
delay群のRRT開始基準	絶対適応 or KDIGO3	3日以上乏尿・無尿 or 112<BUN<140	絶対適応 or 48時間 以上回復なし	絶対適応 or 72時間以上AKI
開始時間（時間）	6 vs 25.5	2 vs 57	7.6 vs 51.5	6.1 vs 31.1
early群のRRT導入率	100%	98%	97%	96.8%
delay群のRRT導入率	90.8%	51%	62%	61.8%
primary endpoint	90日死亡率 39% vs 54%	60日死亡率 49% vs 50%	90日死亡率 58% vs 54%	90日死亡率 43.9% vs 43.7%

メタ解析結果



Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials

Stéphane Gaudry*, David Hajage*, Nicolas Benichou†, Khalil Chaïbit, Saber Barbar, Alexander Zarbock, Nuttha Lumlertgul, Ron Wald, Sean M Bagshaw, Nattachai Srisawat, Alain Combes, Guillaume Geri, Tukaram Jamale, Agnès Dechartres, Jean-Pierre Quenot‡, Didier Dreyfuss‡



- ◆ メタアナリシスでは、AKI患者におけるRRTの開始が早いか遅いかによって、28日死亡率に有意差はないことが示された。
- ◆ 患者の嚴重な監視のもとでRRTの開始を意図的に遅らせ、臨床的適応が生じた場合にのみ開始することは、資源の節約につながる可能性があり、受け入れられるアプローチであると思われる。

より遅く開始してはどうか？「限界まで待機」の

Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial



Stéphane Gaudry, David Hajage, Laurent Martin-Lefevre, Saïd Lebbah, Guillaume Louis, Sébastien Moschietto, Dimitri Titeca-Beauport, Béatrice La Combe, Bertrand Pons, Nicolas de Prost, Sébastien Besset, Alain Combes, Adrien Robine, Marion Beuzelin, Julio Badie, Guillaume Chevrel, Julien Bohé, Elisabeth Coupez, Nicolas Chudeau, Saber Barbar, Christophe Vinsonneau, Jean-Marie Forel, Didier Thevenin, Eric Boulet, Karim Lakhali, Nadia Aissaoui, Steven Grange, Marc Leone, Guillaume Lacave, Saad Nseir, Florent Poirson, Julien Mayaux, Karim Asehounne, Guillaume Geri, Kada Klouche, Guillaume Thierry, Laurent Argaud, Bertrand Rozec, Cyril Cadoz, Pascal Andreu, Jean Reigner*, Jean-Damien Ricard*, Jean-Pierre Quenot†, Didier Dreyfuss†

Gaudry S. et al. *Lancet* 2021; 397: 1293–300

Stage3のAKIに対して、乏尿が72時間以上あるいはBUNが112mg/dL以上となってからRRTを開始する群 (Delayed) と、絶対適応※またはBUNが140mg/dL以上になった場合に開始する群 (More delayed) にランダム化した研究がフランスにて行われた。

- 血清K濃度 $>6\text{mmol/L}$
- 血清K濃度 $>5.5\text{mmol/L}$ が治療にもかかわらず持続
- 代謝性アシドーシスに伴う動脈血 $\text{pH}<7.15$ ($\text{PaCO}_2<35\text{mmHg}$)もしくは $\text{PaCO}_2>50\text{mmHg}$ の混合性アシドーシス
- 利尿剤治療にもかかわらず体液過剰による急性肺水腫が生じ、 $\text{SpO}_2>95\%$ を維持するために酸素流量 $>5\text{ L/min}$ を必要もしくは侵襲的または非侵襲的人工呼吸下で $\text{FiO}_2>50\%$ を要す

STUDY PROTOCOL

Open Access



The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury 2 (AKIKI2): study protocol for a randomized controlled trial

Stéphane Gaudry^{1,2,3}, David Hajage⁴, Laurent Martin-Lefevre⁵, Guillaume Louis⁶, Sébastien Moschietto⁷, Dimitri Titeca-Beauport⁸, Béatrice La Combe⁹, Bertrand Pons¹⁰, Nicolas de Prost¹¹, Sébastien Besset¹², Alain Combes¹³, Adrien Robine¹⁴, Marion Beuzelin¹⁵, Julio Badie¹⁶, Guillaume Chevrel¹⁷, Jean Reignier¹⁸, Julien Bohé¹⁹, Elisabeth Coupez²⁰, Nicolas Chudeau²¹, Saber Barbar²², Christophe Vinsonneau²³, Jean-Marie Forel²⁴, Didier Thevenin²⁵, Eric Boulet²⁶, Karim Lakhali²⁷, Nadia Aissaoui²⁸, Steven Grange²⁹, Marc Leone³⁰, Guillaume Lacave³¹, Saad Nseir³², Florent Poirson², Julien Mayaux³³, Karim Asehounne³⁴, Guillaume Geri³⁵, Kada Klouche³⁶, Guillaume Thiery³⁷, Laurent Argaud³⁸, Jean-Damien Ricard^{1,2,3,9,40}, Jean-Pierre Quenot^{41,42,43} and Didier Dreyfuss^{1,12,44,45*}

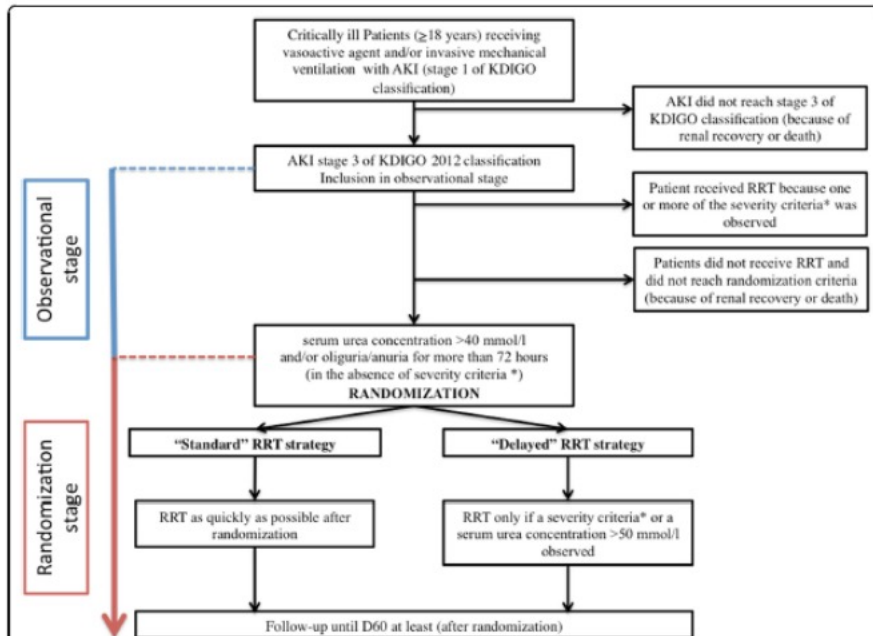


Fig. 1 Study design. The AKIKI 2 trial is composed by 2 stages (observational and randomization stages). *Severity criteria which make considering renal replacement therapy (RRT) initiation (see Table 1): serum potassium concentration > 6 mmol/L, serum potassium concentration > 5.5 mmol/L persisting despite medical treatment, arterial blood pH < 7.15 in a context of pure metabolic acidosis (PaCO₂ < 35 mmHg) or in a context of mixed acidosis with a PaCO₂ > 50 mmHg without the possibility of increasing alveolar ventilation, acute pulmonary edema due to fluid overload despite diuretic therapy leading to severe hypoxemia requiring oxygen flow rate > 5 l/min to maintain SpO₂ > 95% or FiO₂ > 50% under invasive or non-invasive mechanical ventilation.

	Before Day 0	Day 0 of randomization stage	Each day Day 1 - 28	Day 28	Day 60
ENROLMENT					
Information	X				
Written consent	X				
Inclusion and non-inclusion criteria		X			
INTERVENTION					
Standard strategy			—————		
Delayed strategy			—————		
ASSESSMENTS					
Clinical data (including fluid balance)		X	X		
Laboratory data * (nutritional parameters will be determined at D0, 7, 15 and at ICU discharge)		X	X		
SAPS III		X			
SOFA		X	Days 3, 7, 14, 21, 28		
RASS		X	X		
Simplified NUTRIC score ⁴¹		X	Days 3, 7, 14, 21, 28		
Mechanical ventilation		X	X		
Catecholamine infusion		X	X		
RRT initiation		X	X		
RRT modalities		X	X		
Adverse events potentially related to AKI or RRT		X	X		
Total cost of RRT-related consumables					X
ICU stay and hospital stay				X	X
Vital status				X	X
Barthel ADL index					X

Fig. 2 Chronology of the research (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) Figure)

◆ 参加施設

フランスのICU39施設

◆ 対象患者

18歳以上のICU入院患者で人工呼吸管理か昇圧剤を投与されているAKI stage3

72時間以上乏尿あるいはBUNが112-140mg/dl

◆ Primary outcome

28日におけるRRT-free days

◆ Secondary outcomes

28日と60日の死亡率

RTTの日数

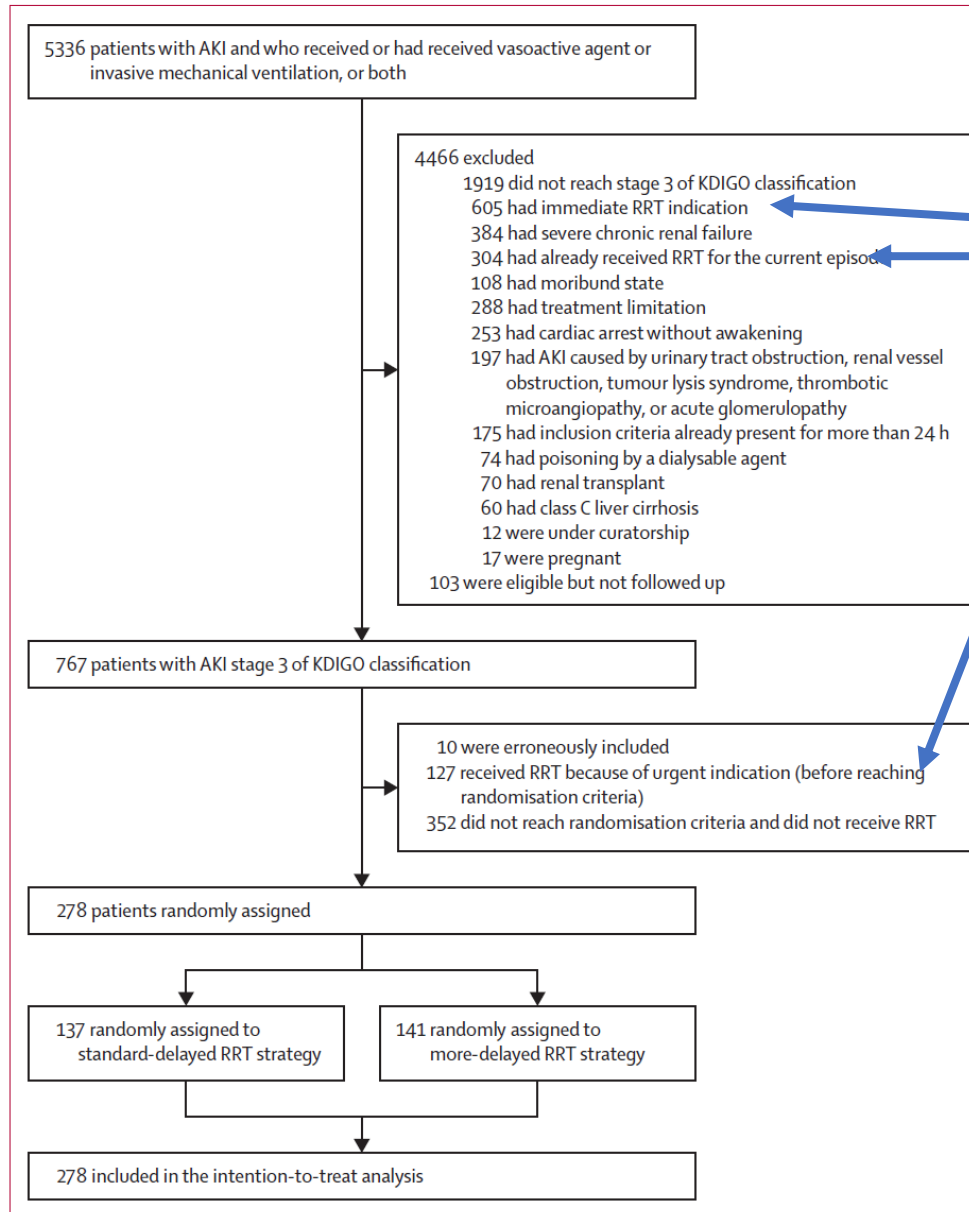
腎機能の回復

人工呼吸器-free days

カテコラミン-free days

合併症など

症例選択



研究開始前にRRT
がすでに導入され
ている

Figure: Trial profile

AKI=acute kidney injury. KDIGO=Kidney Disease: Improving Global Outcomes. RRT=renal replacement therapy.

	At onset of monitoring (KDIGO stage 3)	Upon randomisation	
	n=757	Delayed RRT group (n=137)	More-delayed RRT strategy group (n=141)
Age	65 (13)	65 (13)	65 (12)
Sex			
Female	235 (31%)	35 (26%)	38 (27%)
Male	522 (69%)	102 (74%)	103 (73%)
Serum creatinine before intensive care unit admission, mg/dL*	0.98 (0.33)	1.08 (0.36)	1.08 (0.41)
Coexisting condition			
Chronic renal failure	76 (10%)	17 (12%)	16 (11%)
Hypertension	424 (56%)	81 (59%)	84 (60%)
Diabetes	192 (25%)	40 (29%)	31 (22%)
Congestive heart failure	47 (6%)	9 (7%)	6 (4%)
Ischaemic heart disease	79 (10%)	15 (11%)	21 (15%)
Simplified Acute Physiology Score III	70 (15)	73 (14)	72 (13)
Sepsis-related Organ Failure Assessment	11 (3)	12 (3)	11 (4)
Physiological support			
Invasive mechanical ventilation	574 (76%)	113 (82%)	115 (82%)
Vasopressor support (epinephrine or norepinephrine)	601 (79%)	94 (69%)	80 (57%)
Exposure to at least one nephrotoxic agent in past 2 days	367 (48%)	63 (46%)	65 (46%)
Septic shock	405 (54%)	81 (59%)	79 (56%)
Acute respiratory distress syndrome	226 (30%)	53 (39%)	51 (36%)
Biological characteristics†			
Serum creatinine, mg/dL	2.6 (1.8)	5.0 (2.0)	5.9 (2.2)
Blood urea nitrogen, mg/dL	47 (31)	92 (29)	107 (28)
Serum potassium, mmol/L	4.4 (0.9)	4.4 (0.8)	4.6 (0.8)
Serum bicarbonate, mmol/L	19.5 (6.0)	19.4 (4.2)	18.4 (5.2)

Data are mean (SD) or n (%). To convert values for creatinine to micromoles per litre, multiply by 88.4. To convert values for blood urea nitrogen to millimoles per litre, multiply by 0.357. KDIGO=Kidney Disease Improving Global Outcome. RRT=renal replacement therapy. *Serum creatinine concentration before intensive care unit admission was determined by the results of a measurement in the 12 months preceding the intensive care unit stay or estimated. †Biological characteristics are provided at the time of onset of monitoring of patients with stage 3 acute kidney injury and at the time of randomisation.

Table 1: Baseline characteristics

	Delayed RRT strategy group (n=137)	More-delayed RRT strategy group (n=141)	p value
RRT-free days			
All patients	12 (0-25)	10 (0-24)	0.93
Survivors	24 (15-27)	23 (14-28)	0.54
Number of patients who actually received RRT	134 (98%)	111 (79%)	<0.0001
Time from randomisation to RRT, h	3 (2-5)	33 (24-60)	<0.0001
Number of RRT sessions*	5 (2-10)	5 (2-10)	0.75
Duration of RRT days*	5 (2-10)	5 (2-10)	0.75
Modality, first day*			
Intermittent RRT	81 (60%)	64 (58%)	0.53
Continuous RRT	52 (39%)	44 (40%)	..
Both modalities	1 (1%)	3 (3%)	..
Mortality			
At day 28	52 (38%)	63 (45%)	0.26
At day 60	60 (44%)	77 (55%)	0.071
At ICU discharge	55 (40%)	66 (47%)	0.26
At hospital discharge	61 (45%)	75 (53%)	0.15
Patients with treatment limitation in the ICU	37 (27%)	45 (32%)	0.39
Ventilator-free days	0 (0-17)	0 (0-19)	0.59
Vasopressor-free days	21 (3-27)	15 (0-27)	0.28
Length of ICU stay	18 (12-31)	16 (10-32)	0.64
Length of hospital stay	34 (17-51)	29 (15-58)	0.74
Renal function recovery at day 60†	21 (51)	29 (69)	0.10
RRT dependence‡			
At day 28	13 (16)	7 (11)	0.33
At day 60	3 (4)	1 (2)	0.62
Hydration status			
Weight at day 7, kg	92 (19)	90 (21)	0.15
Clinical oedema scale at day 7§	0.85
Absence	34 (38%)	32 (41%)	..
Mild	19 (21%)	17 (22%)	..
Moderate	21 (23%)	19 (24%)	..
Severe	16 (18%)	10 (13%)	..
Cumulative fluid balance, mL			
After 2 days	1584 (3406)	1581 (2800)	0.99
After 7 days	1744 (8338)	2072 (8158)	0.79
Nutritional status at day 7			
Simplified NUTRIC score	5 (3-6)	5 (3-6)	0.92
Serum albumin, g/L	18 (41)	26 (49)	0.91
Serum transthyretin, mg/L	21 (54)	30 (75)	0.95
Serum C-reactive protein, mg/L	27 (65)	32 (71)	0.41
Catheter-related bloodstream infection	18 (13%)	15 (11%)	0.52
Number of dialysis catheter-free days	6 (0-20)	3 (0-19)	0.75

(Table 2 continues on next page)

	Delayed RRT strategy group (n=137)	More-delayed RRT strategy group (n=141)	p value
(Continued from previous page)			
Complications potentially related to AKI or RRT¶			
Haemorrhage	24 (18%)	30 (21%)	0.43
Thrombocytopenia	63 (46%)	64 (45%)	0.95
Thrombosis	7 (5%)	2 (1%)	0.10
Hypokalaemia	27 (20%)	34 (24%)	0.37
Hyperkalaemia	12 (9%)	8 (6%)	0.32
Hyponatraemia	12 (9%)	18 (13%)	0.28
Hypernatraemia	24 (18%)	17 (12%)	0.20
Hypophosphataemia	18 (13%)	21 (15%)	0.66
Cardiac rhythm disorders			
Severe	4 (3%)	4 (3%)	1.00
Moderate	26 (19%)	20 (14%)	0.26
Pneumothorax	4 (3%)	3 (2%)	0.72
Haemothorax	0	0	1.00
Air embolism	0	0	1.00
Arteriovenous fistula	0	0	1.00
Pericarditis	0	0	1.00
Unexpected cardiac arrest	8 (6%)	7 (5%)	0.73
Hypothermia	4 (3%)	4 (3%)	1.00
Barthel Activities of Daily Living Index	13 (10–24)	12 (10–18)	0.22

Data are median (IQR), mean (SD), or n (%). Details regarding the modified NUTRIC score and the oedema scale are provided in the appendix (pp 9–10). RRT=renal replacement therapy. ICU=intensive care unit. NUTRIC score=Nutrition Risk in Critically ill score.³⁴ AKI=acute kidney injury. *For patients who received at least one RRT session (n=134). †Renal function recovery is reported for patients who survived and for whom serum creatinine concentration determination was available at day 60. ‡RRT dependence is reported for patients who survived at day 28 and day 60. §For patients for whom we have the data (n=90). ¶Definitions of complications potentially related to AKI or RRT are provided in the appendix (pp 5–6).

Table 2: Primary and secondary outcomes

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	p value	Hazard ratio (95% CI)	p value
More-delayed strategy	1.34 (0.96–1.89)	0.13	1.65 (1.09–2.50)	0.018
Simplified Acute Physiology Score III	1.03 (1.02–1.05)	<0.0001	1.03 (1.01–1.05)	0.0005
Mechanical ventilation	2.90 (1.47–5.70)	<0.0001	3.44 (1.52–7.81)	0.0020
Catecholamine infusion	1.69 (1.17–2.44)	0.0080	1.13 (0.69–1.84)	0.64
Sepsis status	..	0.064	..	0.19
Sepsis	0.78 (0.47–1.30)	..	0.56 (0.28–1.12)	..
Septic shock	1.44 (0.98–2.12)	..	0.91 (0.51–1.64)	..
Time between ICU admission and acute kidney injury	0.69 (0.36–1.31)	0.24	0.70 (0.31–1.59)	0.39

ICU=intensive care unit.

Table 3: Multivariable analysis of risk factors for day-60 mortality

結果

- ◆278人がランダム化された。
- ◆両群とも約40%がCRRT（39%vs40%）にて治療を受けた。
- ◆AKIやRRTに関連する可能性のある合併症の数は、両群間で同程度であった。
- ◆主要評価項目となるRRT free days（RRTを必要としなかった日数）は、Delayed-strategy群では12日、More-Delayed-strategy群では10日で、有意差は認めなかった。
- ◆副次評価項目である60日後の死亡のハザード比は、交絡因子を調整した多変量解析ではMore-delayed RRTは1.65（95%CI 1.09-2.50, $p=0.018$ ）で、死亡率上昇と関連していた。
- ◆この結果からは、「RRT開始を限界まで待ちすぎると、RRT free daysは延長せず、死亡率も上昇するため、メリットはない」という解釈が示された。

日本でのコスト

【入院管理料】

特定集中治療室管理料 1

- イ 7日以内の期間 14211点；142,110円
- ロ 8日以上期間 12633点；126,330円

【処置料】

- 持続緩緩式血液濾過（CHDF、CHD、CHFなど） 1日につき1990点；19,900円

【材料価格】

- 持続緩徐式血液濾過器<エクセルフロー、CHなど> ①標準型 26,500円
- 持続緩徐式血液濾過器<セプザイリス> ②特殊型 28,500円

【薬価】

透析液

- サブラッド血液ろ過用補充液BSG 2020ml 1,011円／キット

抗凝固薬

- ヘパリンナトリウム 5000単位 132-156円/本
- ナファモスタットメシル酸塩100mg 864-1,064円/本

ICUでAKIに対してCHDFを行ったときのコストは・・・概ね200,000円/日（約1500ドル）程度

Costs and outcomes of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery

Joseph F. Dasta¹, Sandra L. Kane-Gill², Amy J. Durtschi³, Dev S. Pathak⁴ and John A. Kellum⁵

Table 4. Resource usage and outcomes of three RIFLE categories in patients with AKI after coronary artery bypass graft surgery^a

	RIFLE-R	RIFLE-I	RIFLE-F	P value
Incidence (%)	53.5	27.1	19.4	
Mortality (%)	5.1	12.9	26.0	<0.003
RRT (%)	0	2.9	14.0	<0.001
Total postoperative costs	29 697 (20 041–52 351)	38 924 (25 092–70 424)	52 618 (35 250–91 954)	<0.001
ICU costs	21 775 (13 444–41 427)	28 872 (17 961–63 322)	49 328 (21 454–83 687)	<0.001
ICU costs (% of total costs)	73.3	74.2	93.7	
Total postoperative LOS (days)	9 (6–17)	11 (7–19)	16 (12–25)	<0.001
ICU LOS days	2.29 (1.34–5.2)	3.45 (1.9–7.7)	5.42 (2.8–12.3)	<0.001
ICU LOS (% of total LOS)	25.4	31.3	33.8	
ICU room	3400 (1197–7901)	5312(2633–13 360)	9054(4392–25 607)	<0.001
ICU supplies	439 (97–1411)	1041 (207–2023)	1930 (578–4465)	<0.001
Laboratory	2865 (1651–5516)	3483 (1788–6478)	4512 (2994–10 817)	<0.001
Pharmacy	2198 (1180–3932)	2426 (1515–6106)	5054 (2878–9995)	<0.001
Ventilatory	304 (152–679)	370 (257–1451)	903 (457–2717)	<0.001
Dialysis	N/A	901 (587–1367)	2413 (841–4534)	0.06

^aMedian (interquartile ranges).

ICU, Intensive care unit; LOS, length of stay; RRT, renal replacement therapy; NA, not applicable.

Table 5. Effects of RRT on costs and outcomes in patients with AKI after coronary artery bypass graft surgery^a

	Total post operative costs	ICU costs	Total postoperative LOS (days)	ICU LOS (days)	Mortality (%)
Cases with RRT (<i>n</i> = 27)	74 040 (38 155–124 425)	71 511 (26 508–122 980)	21.0 (13–35)	6.7 (3.2–20.8)	37.0%
Cases without RRT (<i>n</i> = 231)	34 953 (22 275–61 495)	23880 (14 509–49 489)	10.0 (7–17)	2.7 (1.4–6.1)	8.2%
Controls (<i>N</i> = 258)	18 463 (14 704–23 822)	13 836 (11,165–19 923)	5.0 (4–7)	1.4 (1.1–2.0)	2.3

Cases with RRT and cases without RRT are significantly different in all categories from each other ($P < 0.001$) Both case cohorts are significantly different from controls in all categories ($P < 0.001$).

^aMedian (interquartile ranges)

ICU, Intensive care unit; LOS, length of stay; RRT, renal replacement therapy.

ICUでAKIに対してRRTを行ったときのコストは・・・8600ドル/日(約112万円)増加!!

結論

AKIに対して早期にRRTを開始する必要はない

が、導入を著明に遅らせることもよくない。

日本の保険制度は大変ありがたい。