JHospitalist Network

急性膵炎への適切な輸液量は？

愛仁会高槻病院 総合内科

作成：近藤　俊介

監修：濵田　治

症例

- 特記すべき既往歴のない63歳男性
  心窩部痛のために救急外来を受診した
- 精査の結果，軽症急性膵炎の診断となった

初期輸液をオーダーする際に，最近膵炎の輸液量に関して論文が出たと聞いたため，調べることとした

Clinical Question

急性膵炎の診断となった症例において
輸液はどの程度必要なのか？

EBMの実践　5 steps

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

EBMの実践　5 steps

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step1 疑問の定式化

P	急性膵炎の症例において
I	大量の補液を行うことは
C	中等量の補液を行うことに比較して
O	予後を改善するのか

EBMの実践　5 steps

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

PubMed®

acute pancreatitis fluid therapy

Search

Advanced

PubMed® comprises more than 35 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full text content from PubMed Central and publisher web sites.

PubMed®

acute pancreatitis fluid therapy

Search

Advanced Create alert Create RSS User Guide

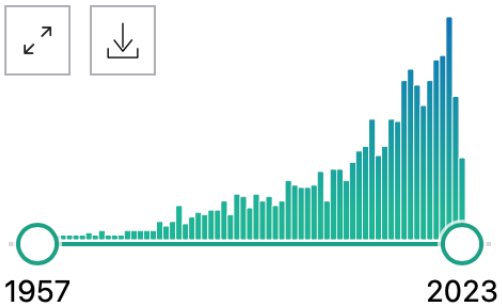
Save Email Send to Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

1,391 results

Page 1 of 7

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- [ ] Abstract
- [ ] Free full text

1

Cite

Share

Aggressive or Moderate **Fluid** Resuscitation in **Acute Pancreatitis.**

de-Madaria E, Buxbaum JL, Maisonneuve P, García García de Paredes A, Zapater P, Guilabert L, Vaillo-Rocamora A, Rodríguez-Gandía MÁ, Donate-Ortega J, Lozada-Hernández EE, Collazo Moreno AJR, Lira-Aguilar A, Llovet LP, Mehta R, Tandel R, Navarro P, Sánchez-Pardo AM, Sánchez-Marin C, Cobreros M, Fernández-Cabrera I, Casals-Seoane F, Casas Deza D, Lauret-Braña E, Martí-Marqués E, Camacho-Montaño LM, Ubieto V, Ganuza M, Bolado F; ERICA Consortium.

N Engl J Med. 2022 Sep 15;387(11):989-1000. doi: 10.1056/NEJMoa2202884.

PMID: 36103415 Clinical Trial.

BACKGROUND: Early aggressive hydration is widely recommended for the management of **acute pancreatitis**, but evidence for this practice is limited. METHODS: At 18 centers, we randomly assigned patients who presented with **acute pancreatitis** to receive goa ...

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Aggressive or Moderate Fluid Resuscitation in Acute Pancreatitis

E. de-Madaria, J.L. Buxbaum, P. Maisonneuve, A. García García de Paredes, P. Zapater, L. Guilabert, A. Vaillo-Rocamora, M.Á. Rodríguez-Gandía, J. Donate-Ortega, E.E. Lozada-Hernández, A.J.R. Collazo Moreno, A. Lira-Aguilar, L.P. Llovet, R. Mehta, R. Tandel, P. Navarro, A.M. Sánchez-Pardo, C. Sánchez-Marin, M. Cobreros, I. Fernández-Cabrera, F. Casals-Seoane, D. Casas Deza, E. Lauret-Braña, E. Martí-Marqués, L.M. Camacho-Montaño, V. Ubieto, M. Ganuza, and F. Bolado, for the ERICA Consortium*

WATERFALL

N Engl J Med 2022;387:989.

背景（動物研究）

- 膵臓において局所の低灌流が壊死と関連する

  Scand J Gastroenterol 2002;37:845-849.

- 膵臓の局所の壊死は補液により補正されうる

  Am J Physiol 1991;260:G346-G351.

背景（観察研究）

- 初期の観察研究で全身の循環血漿量減少を表す血液濃縮は膵壊死に関連していることが示唆された

Am J Gastroenterol 1998;93:2130-2134.

Pancreas 2000;20:367-372.

- 一方で，別の研究では，入院後最初の24時間で大量補液を行った場合でも予後が改善しなかったことが示唆された

United European Gastroenterol J 2017;5:491-498.

Am J Gastroenterol 2011;106:1843-1850.

背景（ランダム化比較試験）

- 過去に行われたRCTはサンプルサイズが小さかったり，組み入れ基準が各々で異なり，相反する結果が出ている

  Gastroenterology 2018;154:1103-1139.

- 重症膵炎の症例が対象のふたつの研究では大量補液が生存率を低下させたとしている

  Chin Med J (Engl) 2009;122:169-173.
  Chin Med J (Engl) 2010;123:1639-1644.

- SIRSを伴わない膵炎の症例を対象とした研究では大量補液が早期の臨床的改善を示したとしている

  Gastroenterol 2017;112:797-803.

背景（システマティックレビュー）

- 中等度の輸液療法の方が有害事象の発生率が低く，死亡率が低いことを示した

- ただし，研究の均質性と質に問題があった

HPB (Oxford) 2021;23:1629-1638.

本研究の目的

多くの症例を集め，急性膵炎の治療として大量輸液は中等量の輸液と比較して効果と安全性があるか検討

EBMの実践　5 steps

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

論文のPICO

多施設，open-label，RCT，　2020年5月-2021年9月 4カ国18施設（インド，イタリア，メキシコ，スペイン）	
P	軽症急性膵炎の患者
I	積極的な輸液療法群
C	中等度の輸液療法群
O	入院中の中等症もしくは 重症の膵炎の発症

Inclusion criteria

- 18歳以上
- 改訂アトランタ分類で急性膵炎の診断となった患者
  （発症から24時間以内に救急外来を受診
  組み入れの8時間以内に診断を受けた患者）

改訂アトランタ分類

急性膵炎の診断

以下の3項目のうち2項目以上

- 典型的な腹痛
- 血清アミラーゼ or リパーゼx3＞ 正常上限
- 画像での急性膵炎に合致する所見

Gut 2013;62:102-111.

Exclusion criteria

- 中等症～重症急性膵炎
- 心不全の既往
- 治療抵抗性の高血圧症
- 電解質異常
  （高Na血症，低Na血症，高K血症，高Ca血症）
- 推定予後＜1年
- 慢性膵炎，慢性腎臓病，非代償性肝硬変

介入

積極的な輸液療法群

（脱水所見の有無に関わらず）

20ml/kgを2時間投与

⇨3ml/kg/hに減量

中等度の輸液療法群

・脱水所見あり

10ml/kgを2時間投与

・脱水所見なし

ボーラスなし

⇨1.5ml/kg/h

3時間後，12時間後，24時間後，48時間後，72時間後に
体液過剰所見を再評価

両群で体液過剰所見が疑われた場合には輸液は減量・中止された

介入（脱水所見）

下記の基準をひとつ以上満たす場合

Cre値1.1 mg/dL以上もしくはBUN値20 mg/dL以上の上昇
ヘマトクリット>44%
Cre上昇かつ/またはBUNの前値からの上昇
尿量<0.75ml/kg/h
収縮期血圧<90mmHgかつ他に低血圧の原因がない
脱水を示唆する症状かつ/または所見 （例：強い口渇感，口腔内粘膜乾燥，皮膚ツルゴール低下）

介入（体液過剰）

- 画像所見，心不全症状・所見のうち2つ以上が該当

画像所見	・非侵襲的な画像検査での心不全所見（心エコーなど） ・レントゲンでの肺うっ血所見 ・心臓カテーテル検査での心不全所見（肺動脈楔入圧>18 mmHg，右房圧>12 mmHg，心係数<2.2 L/min/m^2）
心不全症状	・呼吸苦
心不全所見	・下腿浮腫 ・肺野のラ音 ・右内頸静脈圧上昇 and/or 肝頸静脈逆流陽性

注）評価者により差が生じうるS3，S4，起立性低血圧，レントゲン上の胸水は評価項目として用いなかった

介入（体液過剰の重症度）

下記の基準で軽症～重症に分類

軽症	P/F比>300かつ内科的治療や輸液速度の減量で改善
中等症	P/F比＜300未満だが、内科的治療や輸液速度の減量で改善
重症	P/F比<300かつ非侵襲的陽圧換気や挿管・人工呼吸器管理, 透析を要する

介入

- 経口摂取はPatient-Reported Outcome Scale in Acute Pancreatitis (PAN-PROMISE)でが5点以下であれば開始
- 補液は経口摂取が問題なく8時間以上行うことができたら終了となった
- 中等度の輸液療法群ではランダム化から最短で20時間,積極的な輸液療法群では48時間で輸液療法が終了

PAN-PROMISE

以下に関して患者より0-10点（合計70点）で聴取

1. 腹部，胸部，背部の痛み
2. 腹部膨満
3. 食思不振，胃部つかえ感
4. 排便困難感
5. 嘔気 かつ/または 嘔吐
6. 口渇感
7. 倦怠感

Primary outcome

入院中の中等症から重症膵炎への進展

Secondary outcome

-入院後の臓器障害ならびに局所合併症の発症率
-入院期間
-ICU入室
-経腸/経静脈栄養サポート
-集中治療の使用
-各チェックポイントでのSIRSの存在
-持続したSIRS（最初の72時間以内で48時間以上）
-48時間ならびに72時間時点でのCRP値
-死亡
-死亡，臓器障害（48時間以上），感染性膵壊死の複合アウトカム

Safety outcome

- 体液過剰所見の出現

統計解析

- 中等症～重症膵炎の発症率は35%と想定

Ann Surg 2019;270:348-355.

- 10%の患者の脱落を想定，25-35%の間の10%の差で検出するとした上でα値を0.05，80%の検出力と設定し各群372人，合計744人の症例が必要と想定

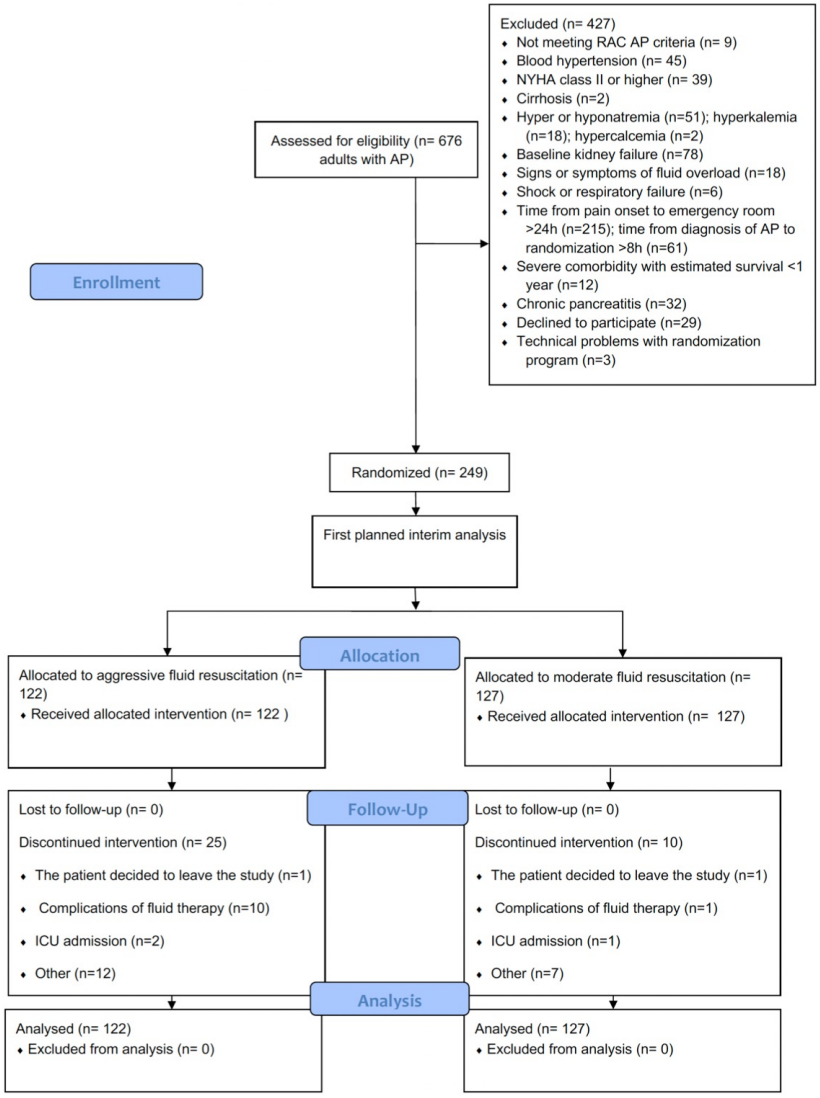
統計解析

- あらかじめ定められた中止基準
  - 両群のPrimary outcomeにおいて，最初の中間解析で $p<0.0002$ もしくは2回目の中間解析で $p<0.012$ の差異を検出
  - 一方の群における明らかな有害事象の発生
  - 患者の採用の遅れ

統計解析

- 統計解析はITT解析
- 連続変数はStudent's t検定もしくはMann-Whitney U検定を用いて比較
- カテゴリー変数はχ2乗検定で解析
- ポストホック解析としてCochran-Mantel-Haenszel法
- 解析はSPSS software version 28.0(IBM), SAS software version 9.4(SAS institute), R software version 4.1.2を用いた

結果



AP: Acute Pancreatitis. ICU: Intensive Care Unit. NYHA: New York Heart Association. RAC: Revised Atlanta Classification.

スクリーニング対象676人
→249人が無作為化
積極的輸液群：122人
中等度の輸液群：127人

登録された患者と
解析された患者数が
一致するため
ITT解析を満たすと推測

患者背景

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Aggressive Fluid Resuscitation (N=122)	Moderate Fluid Resuscitation (N=127)
Age — yr	56±18	57±17
Female sex — no. (%)	68 (55.7)	59 (46.5)
Gallstone cause of pancreatitis — no. (%)	80 (65.6)	71 (55.9)
Median body-mass index (IQR)†	27 (24–31)	27 (25–31)
Median Charlson comorbidity score (IQR)‡	2 (0–3)	2 (0–3)
Coronary artery disease — no. (%)	2 (1.6)	1 (0.8)
Diabetes — no. (%)	18 (14.8)	24 (18.9)
Cancer in previous 5 yr — no. (%)	9 (7.4)	5 (3.9)
Median BISAP score (IQR)§	1 (0–1)	1 (0–1)
Median PAN-PROMISE score (IQR)¶	31 (21–45)	27 (20–40)
Median urea (IQR) — mg/dl	32 (25–41)	36 (27–42)
Median hematocrit (IQR) — %	44 (40–47)	44 (41–46)
Median creatinine (IQR) — mg/dl	0.8 (0.7–0.9)	0.8 (0.7–1.0)
SIRS — no. (%)‖	35 (28.7)	29 (22.8)
Hypovolemia — no. (%)	64 (52.5)	65 (51.2)

患者背景で両群に
有意差はない

Primary and secondary outcome

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Aggressive Fluid Resuscitation (N=122)	Moderate Fluid Resuscitation (N=127)	Relative Risk (95% CI)	Adjusted Relative Risk (95% CI)	No. of Patients with Missing Data†
Primary outcome: moderately severe or severe pancreatitis — no. (%)‡	27 (22.1)	22 (17.3)	1.28 (0.77–2.12)	1.30 (0.78–2.18)	0
Severe pancreatitis — no. (%)	8 (6.6)	2 (1.6)	4.16 (0.90–19.22)	2.69 (0.56–12.88)	0
Local complications — no. (%)					
Any complication	25 (20.5)	21 (16.5)	1.24 (0.73–2.09)	1.28 (0.74–2.22)	0
Necrotizing pancreatitis§	17 (13.9)	9 (7.1)	1.97 (0.91–4.24)	1.95 (0.87–4.38)	0
Infected necrotizing pancreatitis	5 (4.1)	3 (2.4)	1.74 (0.42–7.10)	1.45 (0.38–5.49)	0
SIRS — no./total no. (%)					
At 12 hr	27/120 (22.5)	23/126 (18.3)	1.23 (0.75–2.03)	1.11 (0.69–1.78)	3
At 24 hr	22/115 (19.1)	17/125 (13.6)	1.41 (0.79–2.51)	1.34 (0.76–2.39)	9
At 48 hr	18/112 (16.1)	16/119 (13.4)	1.20 (0.64–2.23)	1.15 (0.59–2.23)	18
At 72 hr	9/102 (8.8)	15/105 (14.3)	0.62 (0.28–1.35)	0.82 (0.37–1.83)	42
Persistent SIRS — no./total no. (%)¶	10/96 (10)	7/104 (7)	1.55 (0.61–3.90)	1.32 (0.52–3.38)	49
Other outcomes					
Invasive treatment — no. (%)	11 (9.0)	5 (3.9)	2.29 (0.82–6.40)	1.59 (0.58–4.33)	0
Nutritional support — no. (%)‖	7 (5.7)	5 (3.9)	1.46 (0.48–4.47)	1.19 (0.43–3.27)	0
ICU admission — no. (%)	8 (6.6)	2 (1.6)	4.16 (0.90–19.22)	2.71 (0.64–11.51)	0
Exacerbation of coexisting condition — no. (%)	4 (3.3)	0	9.37 (0.51–172.20)**	NA	0
Any organ failure — no. (%)	9 (7.4)	5 (3.9)	1.87 (0.65–5.43)	1.23 (0.47–3.23)	0
Persistent organ failure — no. (%)††	8 (6.6)	2 (1.6)	4.16 (0.90–19.22)	2.69 (0.56–12.88)	0
Shock — no. (%)	5 (4.1)	1 (0.8)	5.20 (0.62–43.91)	3.58 (0.47–27.56)	0
Respiratory failure — no. (%)	9 (7.4)	3 (2.4)	3.12 (0.87–11.26)	2.19 (0.63–7.64)	0
Kidney failure — no. (%)	4 (3.3)	3 (2.4)	1.39 (0.32–6.07)	1.22 (0.30–5.00)	0
Death — no. (%)	4 (3.3)	1 (0.8)	4.16 (0.47–36.73)	3.05 (0.32–28.76)	0
Death, persistent organ failure, or infected necrotizing pancreatitis — no. (%)	9 (7.4)	4 (3.1)	2.34 (0.74–7.41)	1.60 (0.50–5.10)	0
Median duration of hospital stay (IQR) — days	6 (4–8)	5 (3–7)	1.31 (1.00–1.73)	1.31 (0.98–1.75)	0
Median no. of days in ICU (IQR)‡‡	0 (0–0)	0 (0–0)	NA	NA	0
Median PAN-PROMISE score (IQR)					
At 12 hr	23 (12–35)	18 (10–31)	1.31 (1.02–1.70)	1.24 (0.95–1.61)	4
At 24 hr	17 (6–27)	12 (6–23)	1.28 (1.00–1.65)	1.29 (1.00–1.66)	11
At 48 hr	10 (4–24)	8 (2–18)	1.28 (0.98–1.67)	1.29 (1.01–1.66)	21
At 72 hr	7 (2–18)	5 (2–14)	1.20 (0.90–1.58)	1.20 (0.91–1.58)	45
Median C-reactive protein (IQR) — mg/dl					
At 48 hr	9.8 (1.6–21.9)	8.7 (3.2–19.0)	1.06 (0.81–1.39)	1.09 (0.81–1.48)	39
At 72 hr	8.2 (1.9–21.8)	9.0 (3.3–21.7)	0.96 (0.72–1.28)	0.95 (0.70–1.29)	63

Primary outcomeで両群に
有意差はなし
Secondary outcomeでも1項目を
除き有意差なし

Safety outcome

積極的輸液療法群で
体液過剰が有意に多い

Table 3. Safety Outcomes.*

Outcome	Aggressive Fluid Resuscitation (N=122)	Moderate Fluid Resuscitation (N=127)	Relative Risk (95% CI)	Adjusted Relative Risk (95% CI)	P Value
	number (percent)				
Fluid overload†	25 (20.5)	8 (6.3)	3.25 (1.53–6.93)	2.85 (1.36–5.94)	0.004
Moderate-to-severe fluid overload‡	6 (4.9)	1 (0.8)	6.25 (0.76–51.13)	3.62 (0.37–35.22)	0.23
Symptoms of fluid overload: dyspnea	22 (18.0)	10 (7.9)	2.29 (1.13–4.64)	1.85 (0.95–3.61)	0.08
Signs of fluid overload	32 (26.2)	14 (11.0)	2.38 (1.34–4.24)	2.36 (1.33–4.19)	0.003
Peripheral edema	12 (9.8)	4 (3.1)	3.12 (1.04–9.42)	2.70 (0.90–8.09)	0.07
Pulmonary rales	30 (24.6)	13 (10.2)	2.40 (1.32–4.38)	2.36 (1.30–4.28)	0.004
Increased jugular venous pressure, hepatojugular reflux, or both	5 (4.1)	3 (2.4)	1.74 (0.42–7.10)	1.53 (0.33–7.11)	0.58
Evidence of fluid overload on hemodynamic testing or imaging	13 (10.7)	7 (5.5)	1.93 (0.80–4.68)	1.34 (0.54–3.36)	0.53
Evidence of heart failure on echocardiogram	0	1 (0.8)	0.35 (0.01–8.43)§	NA	0.32
Radiographic evidence of pulmonary congestion	13 (10.7)	7 (5.5)	1.93 (0.80–4.68)	1.34 (0.54–3.36)	0.53
Invasive cardiac catheterization	1 (0.8)	2 (1.6)	0.52 (0.05–5.67)	0.50 (0.05–5.51)	0.56

積極的輸液療法群で有害事象が多く,
最初の中間解析で研究が中止された

輸液量

Checkpoint	Aggressive fluid resuscitation (N=122)	Moderate fluid resuscitation (N=127)
0 to 12 hours	3.4 (2.7-4.5)	1.5 (1.2-2.1)
12 to 24 hours	1.8 (1.3-3.0)	1.5 (1.3-2.1)
24 to 48 hours	2.5 (1.9-3.0)	2.1 (0.4-3.0)
48 to 72 hours	0.0 (0.0-1.7)	0.8 (0.0-1.5)
Cumulative	**Aggressive fluid resuscitation (N=122)**	**Moderate fluid resuscitation (N=127)**
12 hours	3.4 (2.7-4.5)	1.5 (1.2-2.1)
24 hours	5.4 (4.5-6.6)	3.3 (2.6-4.0)
48 hours	7.8 (6.5-9.8)	5.5 (4.0-6.8)
72 hours	8.3 (7.1-10.8)	6.6 (4.1-8.0)

結果のまとめ

- 積極的輸液療法群と中等度輸液療法群では
  中等症～重症膵炎への発症に有意差はなく
  有害事象が積極的輸液療法群で有意に多かった

- 有害事象の発症が多かったため，最初の中間解析で
  終了となった

批判的吟味

①結果は妥当か

介入群と対照群は同じ予後で開始したか？

・患者はランダム割付されていたか　○

・割付は隠蔽化されていたか　○

・患者のベースラインは群間で同等か　○

ランダム化/隠蔽化

In this multicenter, open-label, parallel-group, randomized, controlled, superiority trial, we enrolled patients at 18 centers across four countries (India, Italy, Mexico, and Spain). The complete trial protocol, which has been published previously,[16] is available with the full text of this article at NEJM.org.

Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive aggressive fluid resuscitation (aggressive-resuscitation group) or moderate fluid resuscitation (moderate-resuscitation group) with the use of a computer-based central randomization system integrated in a Web-based electronic case-report form (REDCap).[20] The random-assignment sequence was concealed from the trial team. Randomization was stratified according to trial center, the presence or absence of SIRS, and the presence or absence of baseline hypovolemia.[16]

１：1にランダム割付された

ブロック無作為化（隠蔽化）された

批判的吟味

②研究の進行とともに予後のバランスが維持されたか

・研究はどの程度盲検化されていたか

・患者	×
・介入者	×
・アウトカム評価者	記載なし
・データ解析者	記載なし

批判的吟味

③研究完了時点で両群は予後のバランスがとれていたか

・追跡は完了しているか

・患者はランダム割付された集団において解析されたか

追跡率：100%（脱落は0%）

解析：ITT解析を行った

Limitation

- 最初の中間解析で終了しており，治療効果を判定するには検出力が足りなかった可能性がある
- 介入の性質上，参加者と介入者は盲検化できていない
- 経口摂取が開始されてからでも最低48時間ないし20時間の輸液療法を行ったが，これが実臨床を反映していない可能性がある
- 体液過剰の高リスクの症例は除外しており，より軽症の症例のみを対象とした可能性がある

EBMの実践　5 steps

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

症例

- 63歳男性，診断としては軽症膵炎であり，Inclusion criteriaは問題なし，Exclusion criteriaに該当項目はなく，脱水を示唆する所見なし

以上より，ボーラス投与なく1.5mL/kg/hのリンゲル液投与で加療を開始する方針とした

EBMの実践　5 steps

Step1 疑問の定式化（PICO）

Step2 論文の検索

Step3 論文の批判的吟味

Step4 症例への適応

Step5 Step1-4の見直し

Step5：Step1-4の評価

- Step1：疑問の定式化（PICO）

  臨床的な疑問をPICOに当てはめることができた

- Step2：論文の検索

  PubMedを利用して短時間で論文にアクセスできた

- Step3：論文の批判的吟味

  フォーマットに沿って批判的に吟味した

- Step4：症例への適応

  論文の患者の特徴と目の前の患者の特徴を考慮した上で，
  実際に適応するかを検討した

まとめ

軽症急性膵炎の症例では
積極的輸液療法は中等度輸液療法に比較し
中等症～重症膵炎への進展を予防することなく
体液過剰の有害事象を増加させる