

表 題 日本における高血糖緊急症の疫学および輸液療法と腎障害の関連

論文の区分 論文博士

著 者 名 高橋 京助

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター麻酔科・集中治療部

2024年2月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学専攻 集中治療医学専攻科  
教授・讚井 将満

## 目次

<b>緒言</b> .....	3
<b>研究1：日本における成人高血糖緊急症の臨床像：多施設共同後方視的コホート研究</b>	
1-1. 目的.....	5
1-2. 方法.....	5
1-3. 結果.....	7
1-4. 考察.....	12
<b>研究2：急性腎障害を伴う成人高血糖緊急症における高塩化物負荷と低塩化物負荷の比較</b>	
2-1. 目的.....	16
2-2. 方法.....	16
2-3. 結果.....	19
2-4. 考察.....	26
<b>まとめ</b> .....	29
<b>謝辞</b> .....	30
<b>引用文献</b> .....	31

## 緒言

高血糖緊急症とは、糖尿病ケトアシドーシス（DKA）と高血糖高浸透圧症候群（HHS）に分類される糖尿病の重篤な急性合併症である[1]。DKAは高血糖、代謝性アシドーシス、ケトン血症を特徴とし、HHSは重篤な高血糖、高血清浸透圧、脱水を呈する[2]。いずれの病態も電解質とバイタルサインの綿密なモニタリングが必要である。高血糖緊急症患者の臨床的特徴については、いくつかの研究で検討されているが、十分には解明されていない。高血糖緊急症の一般的な誘発因子は、アドヒアランス不良、あるいは感染症、脳卒中、心筋梗塞、外傷などの急性疾患である[3][4]。さらに、コルチコステロイドや抗精神病薬など多くの薬剤が耐糖能を低下させることが報告されている[5]。これらの誘発因子に関して、本邦における大規模な疫学データは乏しい。それに加えてDKAやHHS患者の入院率や集中治療の利用率の傾向は国によって異なり、同じ地域の施設間でもばらつきがある[6][7]。興味深いことに、これらのばらつきは患者の入院期間や死亡率には影響しないと報告されている[7]。現在、このような患者のケアにICUを使用するかどうかについてのコンセンサスは得られておらず、最適な資源配分が議論されている[8]。

高血糖緊急症の重症患者によくみられる代表的な合併症として急性腎障害（AKI）が挙げられる。最近の疫学調査では、糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）患者の2人に1人がAKIを発症すると報告されている[9][10]。AKIは単なる良性で可逆的な疾患ではなく、むしろ長期的な転帰に影響する[11]。AKIを発症した糖尿病患者は、慢性腎臓病（CKD）、末期腎不全ひいては死亡のリスクを高める[12][13]。そのため適切な治療介入により腎機能の予後を改善することは重要である。AKIの治療において輸液投与は中心的な役割を果たしており[10]、英国および米国のガイドラインでは、輸液蘇生に0.9%の塩化ナトリウム溶液（生理食塩水）を推奨している[1][14][15]。しかし、塩化物による腎機能への有害な影響が懸念さ

れている。高塩化物溶液の投与は、高塩素血症と代謝性アシドーシスを引き起こし、腎血管収縮と糸球体濾過率の低下をもたらす可能性がある[16]。メタアナリシスでは、高塩化物濃度の輸液は AKI を増加させる可能性があることが示されている[17]。これに関連して、生理食塩水よりも塩化物濃度が低いバランス晶質液の有益性を検討するためにランダム化比較試験（RCT）が実施されたが、結果は錯綜している[18-20]。したがって、腎臓の有害事象に対する塩化物負荷の影響は依然として不明である。

本研究の目的は、日本に高血糖緊急症の詳細な臨床的特徴を調査し、これらの患者における急性腎障害と輸液療法の関連を明らかにすることである。研究 1 では DKA、HHS の臨床経過を調査し、患者背景とその誘引および ICU 利用状況と集中治療の必要性に焦点を当てた。研究 2 では AKI を発症した高血糖緊急症の成人患者において、輸液蘇生で投与した塩化物量と腎機能の転帰との関係を探索した。

## 研究1：日本における成人高血糖緊急症の臨床像：多施設共同後方視的コホート研究

### (主要論文1)

#### 1-1. 目的

本研究の目的は高血糖緊急症患者の患者背景、誘因、および臨床経過と集中治療の利用状況を明らかにすることである。

#### 1-2. 方法

##### **研究デザイン**

後方視的コホート研究を実施した。参加施設は日本の急性期病院 21 施設であった。本試験は、UMIN 臨床試験登録システム (UMIN000025393) に登録された CLORINE 試験 (The effect of fluid therapy on kidney function in hyperglycemic emergencies, a multicenter retrospective study) の一部である [21][22]。CLORINE 研究は高血糖緊急症患者を対象とした過去最大規模の観察研究であり、本邦の重症糖尿病患者の疫学的データの収集と輸液療法と腎機能の関係を解析する目的で計画されたものである。データ収集を開始する前に参加施設したすべての施設で倫理委員会による承認を得た。

##### **患者**

2012 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までに DKA または HHS により入院した 18 歳以上の成人患者を対象とした。米国糖尿病学会 (American Diabetes Association) の基準に従い、以下のように検査データを用いて診断を確認した：

DKA（以下のすべてを満たす）：

- 血清グルコース $>250\text{mg/dl}$
- 動脈血ガス（ABG）の  $\text{pH}\leq 7.30$ 、または  $\text{HCO}_3\leq 18\text{mmol/L}$
- 尿または血中ケトン体陽性

HHS（以下のすべてを満たす）：

- 血清グルコース $>600\text{mg/dl}$
- ABG の  $\text{pH}>7.30$  および  $\text{HCO}_3>18\text{ mmol/L}$
- 尿/血中ケトン陰性または弱陽性

また、DKA 患者を重症（ABG  $\text{pH}<7.0$  または  $\text{HCO}_3<10\text{mmol/L}$ ）、軽症（ABG  $\text{pH}>7.25$  および  $\text{HCO}_3>15\text{mmol/L}$ ）、中等症（軽症でも重症でもない）の 3 群に分類して解析を行った。除外基準は診断に必要なデータの欠損とした。

### **評価項目とデータ収集**

主要評価項目は、あらゆる原因による院内死亡率とした。副次的評価項目は、心血管イベント、感染症を含む重篤な合併症、入院期間および ICU 滞在期間、集中治療（人工呼吸器、昇圧薬、腎代替療法）の使用とした。

データは参加施設の患者カルテから取得した。各患者のデータ抽出には、患者背景、糖尿病のに関する情報（糖尿病の型、罹病期間、治療、合併症）、高血糖緊急症の誘発因子（患者の行動、急性の医学的

イベント、糖尿病に影響を及ぼす薬剤に関連する因子を含む)、入院経路と病棟の種別、入院中の合併症、集中治療の有無などが含まれた。糖尿病に影響を及ぼす薬剤は、コルチコステロイド、非定型抗精神病薬、サイアザイド系薬剤、キノロン系薬剤、フェニトインと定義した。合併症は入院中に新たに診断された有害事象に限定し、入院前に存在した併存疾患は除外した。死亡した患者については死因も記録した。

### 統計分析

連続変数はデータの特性に応じて平均値 (± SD : 標準偏差) および中央値 (IQR : 四分位範囲) で示し、カテゴリー変数はパーセンテージで表した。臨床的特徴および転帰を 4 群 (HHS および重症度で層別化した DKA の 3 群) で比較した。入院病棟の種類は施設ごとに集計した。データの正規性に基づき、連続変数は ANOVA または 4 群間比較のための Kruskal-Wallis 検定で分析した。カテゴリーデータについては、カイ二乗検定を用い、P 値 < 0.05 を統計的に有意とみなした。すべての解析は R バージョン 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行った。

### 1-3. 結果

研究期間中、DKA (545 人) および HHS (226 人) の患者 771 人が参加施設に入院した。DKA 患者のうち、軽症は 19% (n=104)、中等症は 23.7% (n=129)、重症は 57.2% (n=312) であった。患者の平均年齢は 58.3 歳 (SD19.3)、男性の割合は 54.7% であった。Table1 に患者背景を示す。DKA 群と比較して、HHS 患者は高齢であり (52.7 歳 vs 71.9 歳、 $p < 0.001$ )、以下の合併症が有意に多かった: 高血圧 (31.9% vs 57.2%、 $p < 0.001$ )、虚血性心疾患 (4.9% 対 16.1%、 $p < 0.001$ )、慢性心不全 (3.6% 対 18.0%、 $p < 0.001$ )、脳卒中 (5.8% 対 25.0%、 $p < 0.001$ )。

Table 1. Patient baseline characteristics

	Mild DKA (n = 104)	Moderate DKA (n = 129)	Severe DKA (n = 312)	HHS (n = 226)	<i>P</i> value
Age, years, mean (SD)	56.0 (18.8)	56.3 (18.7)	49.9 (17.1)	71.9 (14.9)	<0.001
Female gender, n (%)	47 (45.2)	60 (46.5)	141 (45.2)	103 (45.6)	0.99
Body-mass index, mean (SD)	23.3 (6.1)	22.1 (5.0)	21.9 (4.8)	21.6 (4.7)	0.04
Diabetic retinopathy, n (%)	20 (27.8)	26 (28.6)	40 (18.4)	37 (28.9)	0.07
Diabetic nephropathy, n (%)	32 (41.6)	25 (26.6)	75 (32.1)	50 (35.0)	0.20
Diabetic neuropathy, n (%)	22 (31.0)	20 (22.0)	68 (30.9)	26 (20.5)	0.10
Hypertension, n (%)	44 (45.8)	43 (35.8)	73 (25.9)	123 (57.2)	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	26 (27.1)	34 (29.3)	62 (21.7)	56 (27.2)	0.32
Ischemic heart disease, n (%)	4 (4.3)	8 (7.1)	12 (4.2)	33 (16.1)	<0.001
Chronic heart failure, n (%)	3 (3.2)	4 (3.5)	11 (3.8)	37 (18.0)	<0.001
Stroke, n (%)	11 (11.7)	8 (7.1)	10 (3.5)	52 (25.0)	<0.001
Peripheral artery disease, n (%)	3 (3.3)	2 (1.8)	4 (1.4)	2 (1.0)	0.54
Mental disorder, n (%)	16 (15.4)	21 (16.3)	51 (16.3)	20 (8.8)	0.07
Duration of diabetes, n (%)					<0.001
New onset	29 (28.2)	34 (26.6)	79 (25.3)	40 (17.8)	
< 1 year	2 (1.9)	8 (6.2)	10 (3.2)	8 (3.6)	
1–5 years	9 (8.7)	11 (8.6)	47 (15.1)	12 (5.3)	
5–10 years	9 (8.7)	14 (10.9)	38 (12.2)	19 (8.4)	
> 10 years	39 (37.9)	39 (30.5)	98 (31.4)	78 (34.7)	
Unknown	15 (14.6)	22 (17.2)	40 (12.8)	68 (30.2)	
Fulminant type 1 diabetes, n (%)	4 (3.9)	8 (6.2)	25 (8.2)	1 (0.4)	0.001
Type of diabetes, n (%)					<0.001
Type 1	37 (35.9)	54 (42.2)	163 (52.2)	24 (10.7)	
Type 2	62 (60.2)	71 (55.5)	126 (40.4)	184 (81.8)	
Others	2 (1.9)	2 (1.6)	12 (3.8)	7 (3.1)	
Unknown	2 (1.9)	1 (0.8)	11 (3.5)	10 (4.4)	
Treatment before admission, n (%)					<0.001
Insulin	29 (27.9)	50 (38.8)	120 (38.6)	31 (13.8)	
Oral medications	18 (17.3)	19 (14.7)	30 (9.6)	79 (35.3)	
Insulin + Oral medications	12 (11.5)	12 (9.3)	47 (15.1)	28 (12.5)	
No medication	45 (43.3)	46 (35.7)	110 (35.4)	83 (37.1)	
Unknown	0 (0.0)	2 (1.6)	4 (1.3)	3 (1.3)	
Admission route, n (%)					0.17
Emergency department	77 (74.0)	101 (78.3)	252 (80.8)	179 (79.2)	
General outpatient	13 (12.5)	18 (14.0)	24 (7.7)	29 (12.8)	
Transfer from other hospitals	14 (13.5)	10 (7.8)	36 (11.5)	18 (8.0)	

*DKA* Diabetic ketoacidosis, *HHS* Hyperosmolar hyperglycemic syndrome, *SD* Standard deviation

*P* values are results of the ANOVA or the Kruskal–Wallis test for four-group comparisons

糖尿病の罹病期間は患者によって様々であった。新規発症糖尿病の割合は 23.6%であったが、10 年

以上治療を受けている患者は 32.9%であった。HHS 群では 2 型糖尿病が多く (81.8%)、重症 DKA 群で



は1型糖尿病が最も多かった（52.5%）。入院前の治療については、DKA 群ではインスリン治療を受けている患者の割合が高く、HHS 群では経口薬が多かった。入院前に糖尿病の治療薬を服用していなかった患者は284例（36.8%）であった。

高血糖緊急症を誘発する要因としては、治療アドヒアランス不良、感染症、糖入り飲料の過剰摂取が主要因であった（Table 2）。アドヒアランス不良はDKA 群で最も多く（47.7%）、感染症はHHS 群で最も多かった（42.7%）。糖尿病を悪化させる可能性のある薬については、副腎皮質ステロイドはHHS 患者の6.2%に処方され、その割合はDKA 患者よりも高かった。入院中の転帰をTable 3に示す。入院期間の中央値は16日 [IQR 10-26日] で、DKA 群と比較してHHS 群で長かった（19.5日対15日、 $p < 0.001$ ）。ICU入室率は平均44.4%で、重症DKA 群（55.1%）で最も高く、 $p$  値は $< 0.001$  であった。各病院のICU入室率は0%から100%の範囲であった（Figure 1）。ICU 滞在期間の中央値は3日で、全群で同等であった。

**Fig. 1** Percentage of admission wards by hospital. Each bar-chart represents a hospital. Intensive care unit (ICU), high care unit (HCU), or general ward (Ward) displayed in black, gray or white, respectively

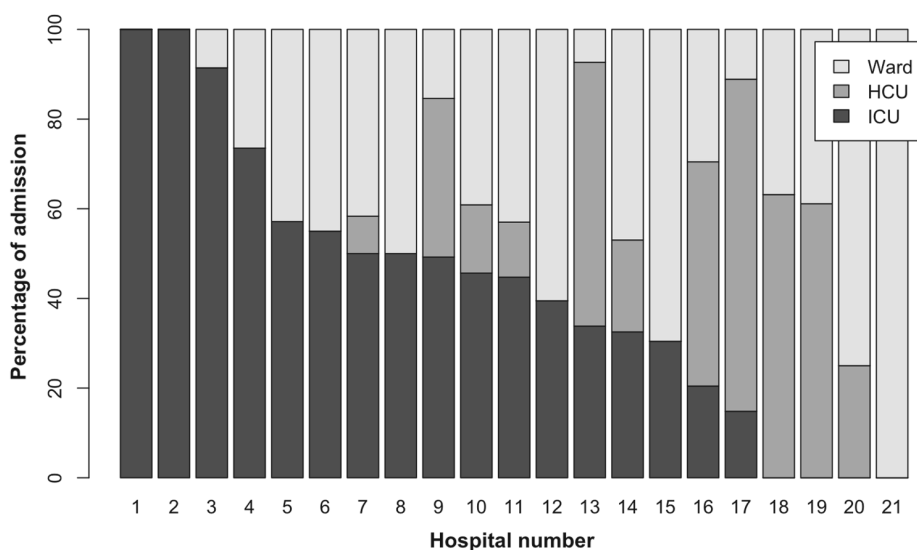


Table 2. Precipitating factors identified in patients with DKA and HHS

	Mild DKA (n=104)	Moderate DKA (n=129)	Severe DKA (n=312)	HHS (n=226)	P value
<i>Precipitating factors</i>					
Poor adherence	39 (39.0)	65 (51.2)	156 (51.7)	71 (32.1)	<0.001
Excessive sugar sweetened beverages	25 (25.3)	33 (26.2)	69 (23.2)	47 (21.4)	0.74
Excessive alcohol beverages	6 (5.9)	15 (11.7)	32 (10.7)	4 (1.8)	<0.001
Cessation of diabetes medication by treating physician	3 (2.9)	1 (0.8)	5 (1.6)	11 (4.9)	0.057
Infectious disease	38 (36.9)	39 (31.0)	108 (35.2)	96 (42.7)	0.14
Ischemic heart disease	0 (0.0)	2 (1.6)	4 (1.3)	3 (1.3)	0.69
Heart failure	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	7 (3.1)	0.03
Stroke	6 (5.8)	3 (2.3)	1 (0.3)	4 (1.8)	0.004
Pancreatitis	2 (1.9)	3 (2.4)	15 (4.8)	2 (0.9)	0.048
Trauma	3 (2.9)	3 (2.3)	2 (0.6)	8 (3.5)	0.12
Surgery	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.49
<i>Medications</i>					
Corticosteroids	1 (1.0)	4 (3.1)	4 (1.3)	14 (6.2)	0.006
Thiazides	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (1.0)	6 (2.7)	0.16
Beta blockers	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	4 (1.8)	0.19
Olanzapine	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.44
Quetiapine	1 (1.0)	1 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.4)	0.95
Clozapine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Asenapine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Quinolones	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Phenytoin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA

All data are presented as number (%)

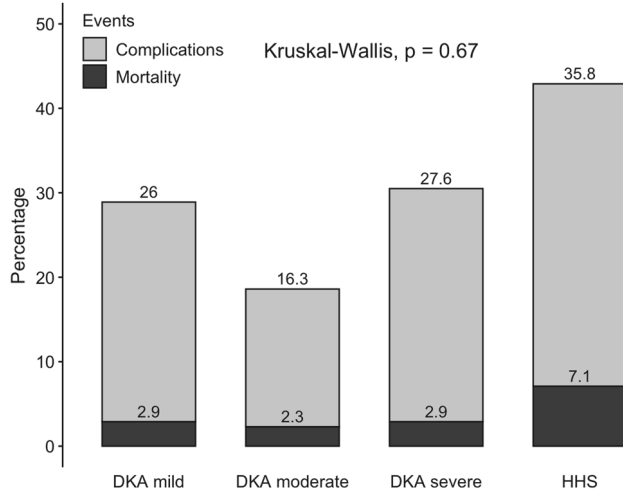
*DKA* Diabetic ketoacidosis, *HHS* Hyperosmolar hyperglycemic syndrome

*P* values are results of the ANOVA or the Kruskal–Wallis test for four-group comparisons

集中治療に関しては、52例（6.7%）が人工呼吸を受け、68例（8.8%）が血管作動薬を使用し、24例（3.1%）がRRTを必要とした。退院時に維持透析を必要とした患者は6例（0.7%）であった。全体として、重症DKA群の患者は他の群に比べて人工呼吸を必要とする頻度が高かった（ $p<0.001$ ）。

全コホートにおいて、31例（4%）が入院中に死亡した。院内死亡率はDKA群で2.8%、HHS群で7.1%であった。DKA群間で有意差はみられなかった（ $p=0.94$ ）。最も多かった合併症は感染症（18%）で、次いで肺水腫（2.7%）、脳卒中（2.1%）、心室性不整脈（1.6%）、深部静脈血栓症（1%）であった。Figure

2に群別の院内イベント（死亡率+合併症）を示す。イベントの発生率はHHS群で他の群より高く、3つのDKA群では同程度であった（重症度には比例しなかった）。



**Fig. 2** Percentage of mortality and complications by group. Each bar-chart represents a group of diabetic ketoacidosis (DKA) or hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS). Mortality and complications are combined and expressed with black and gray, respectively

**Table 3** Outcomes

	Mild DKA (n = 104)	Moderate DKA (n = 129)	Severe DKA (n = 312)	HHS (n = 226)	P value
In-hospital mortality, n (%)	3 (2.9)	3 (2.3)	9 (2.9)	16 (7.1)	0.05
Infection, n (%)	17 (16.3)	13 (10.1)	57 (18.3)	52 (23.0)	0.02
Acute coronary syndrome, n (%)	1 (1.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)	0.45
Pulmonary edema, n (%)	2 (1.9)	2 (1.6)	7 (2.2)	10 (4.4)	0.30
Ventricular arrhythmia(%)	2 (1.9)	2 (1.6)	2 (0.6)	6 (2.7)	0.31
Stroke, n (%)	3 (2.9)	1 (0.8)	8 (2.6)	4 (1.8)	0.60
Deep vein thrombosis, n (%)	1 (1.0)	1 (0.8)	3 (1.0)	3 (1.3)	0.96
Hospital stay, days, median [IQR]	16 [10, 26]	15 [8, 22.5]	16 [10, 24]	19.5 [12, 31]	0.001
ICU admission, n (%)	28 (26.9)	53 (41.1)	172 (55.1)	89 (39.4)	<0.001
ICU stay, days, median [IQR]	3 [2, 5]	3 [2, 4]	3 [2, 5]	3 [2, 5]	0.19
HCU admission, n(%)	31 (29.8)	39 (30.2)	106 (34.0)	51 (22.6)	0.04
HCU stay, days, median [IQR]	3 [2, 4]	3 [2, 5]	3 [2, 5]	4 [2, 7]	0.41
SOFA score on admission, median [IQR]	0 [0, 2]	0.5 [0, 3]	2 [0, 4]	2.5 [0, 5]	<0.001
<i>Organ support</i>					
Mechanical ventilation, n (%)	6 (5.8)	3 (2.3)	34 (10.9)	9 (4.0)	0.001
Vasopressor use, n (%)	3 (2.9)	3 (2.3)	42 (13.5)	20 (8.8)	<0.001
Renal replacement therapy, n (%)	1 (1.0)	2 (1.6)	16 (5.1)	5 (2.2)	0.06
Renal replacement therapy on discharge, n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.6)	3 (1.3)	0.62

DKA Diabetic ketoacidosis, HHS Hyperosmolar hyperglycemic syndrome, GCS Glasgow coma scale, SBP Systolic blood pressure, SOFA sequential organ failure assessment, ICU Intensive care unit, HCU High care unit, IQR Interquartile range

P values are results of the ANOVA or the Kruskal–Wallis test for four-group comparisons

死亡原因を Table 4 に示す。31 例中 20 例（65%）が感染による死亡であった。その他の原因は脳卒

中、肺水腫、急性冠症候群、心室性不整脈などであった。

**Table 4** Causes of mortality

	Mild DKA (n=3)	Moderate DKA (n=3)	Severe DKA* (n=9)	HHS* (n=16)	P value
Infection	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (55.6)	13 (81.2)	0.19
Stroke	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.03
Acute coronary syndrome	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0.47
Pulmonary edema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.5)	0.57
Ventricular arrhythmia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.2)	0.81
Pulmonary embolism	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0.47
Others	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (44.4)	2 (12.5)	0.35

All data are presented as number numbers (%)

*DKA* Diabetic ketoacidosis, *HHS* Hyperosmolar hyperglycemic syndrome

\*Some patients with severe DKA and HHS had multiple causes

*P* values are results of the ANOVA or the Kruskal–Wallis test for four-group comparisons

#### 1-4. 考察

本研究では、日本の複数の施設から得られたデータを用いて、高血糖緊急症患者の臨床的特徴を記述した。DKA および HHS 患者の死亡率はそれぞれ 2.8% および 7.1% であった。DKA の重症度と死亡率との間に相関は認められなかった。急性エピソードの主な誘発因子は、治療に対するアドヒアランス不良、感染症、過度の糖入り飲料の摂取であった。ICU 入室率は施設によって異なっていた。

DKA および HHS 患者の死亡率は国によって異なり、時代とともに変化している。最近の報告では、DKA 患者の死亡率は 0.16% から 4.1% であったのに対し [23] [24] [25]、HHS の死亡率は 10–20% であった [3] [26]。本研究の結果は、DKA に関する過去の報告と類似しているが、本研究における HHS 患者の死亡率は低かった。この違いの理由ははっきりしないが、糖尿病治療の世界的な進歩によって説明しうる。

HHS の予後に関する研究は近年少ないが、米国の全国調査に基づく報告によると、DKA 患者の死亡率は減少している一方で、入院率は増加している [24]。この予後の改善は、この疾患に対する認識が高まり、高血糖緊急症患者の治療に関する確立されたガイドラインが適応されたことに起因すると考えられる。

DKA の重症度が死亡率と相関するかどうかは不明である。いくつかの研究では両者の間に関連がある

ことが示されているが[25][27]、他の研究では、DKAの重症度よりも他の因子の方が重要であるとしている。例えば、DKA患者の予後予測モデルに関する先行研究では、併存する重症疾患が死亡率の最も重要な予測因子であると結論づけている[28]。別の研究では、電解質異常と同様に、高齢と意識レベルの変化が死亡率の重要な予測因子であることが示唆された[29]。本研究では、重症DKA群は他のDKA群と比較して若く、脳卒中などの併存疾患の有病率も低かった。本研究の結果と過去の報告を考慮すると、患者の年齢や併存疾患のような因子と比較してDKAの重症度は重要でない可能性がある。

2009年に米国糖尿病学会から発表されたガイドラインに記載されているように、ICUでの治療は数十年前から高血糖緊急症の患者に適切であると考えられてきた[30]。高血糖緊急症の治療の要点は、輸液、蘇生、電解質補充、インスリン投与であり、バイタルサイン、電解質、血糖値の綿密なモニタリングが必要である。しかし、最近の研究では、DKAは救急部あるいは一般病床で安全に管理できることが示されている[31][32]。これらの患者に対するICUの利用率は、施設によってかなりばらつきがあり、0%から100%であった。このような相違は、各病院の診療や環境の違いを反映しているのかもしれない。米国の159病院を対象とした研究でも、ICU入室率は2.1-87.7%と報告されているが、ICU利用率と死亡率や在院日数との間に関連性は認められなかった[7]。DKA患者15,022人を対象とした別の大規模な後ろ向き研究では、ICUの利用頻度が高い施設ではコストは高いが、院内死亡率は改善しないことが示された[33]。適切なトリアージと管理が行われる限り、これらの患者をどこで治療するかはそれほど重要ではないかもしれない。とはいえ、臓器サポートを必要とする患者や重篤な合併症を有する患者は、ICUでの管理に適していることを強調しておく必要がある[25]。本研究でも相当数の患者が人工呼吸、昇圧薬の使用、腎代替療法を必要とした。過去の報告では、高齢、敗血症、昏睡、日常生活動作レベルの低下、重度の併存

疾患が死亡率の危険因子であることが示唆されている[28], [34]。したがって、ICU でのケアを選択する際には、臓器サポートの使用や患者の背景を考慮すべきである。

本研究では、患者の 20%以上が高血糖緊急症の前に糖入り飲料の過剰摂取を報告している。患者の行動と医学的疾患の両方が、高血糖緊急症の重要な誘因である[35][36]。これまでの報告では、アドヒアランス不良と感染症が一般的な誘因であるとされている[2][37][38]。最近の研究では、甘い清涼飲料水の摂取が増えると、インスリン抵抗性が悪化し、膵  $\beta$  細胞の機能が損なわれることが示された[39][40]。これは、代償性高血糖の病態生理に関連している。以前の研究では正確な有病率は記録されていなかったが、本研究の結果は、糖入り飲料の過剰摂取が DKA および HHS 発症の重要な誘引となる可能性を示唆している。

本研究では、糖尿病を悪化させる可能性のある薬を服用している患者の割合を示した。例えば副腎皮質ステロイド[41]、 $\beta$  遮断薬[42]、抗精神病薬[43]、チアジド系薬剤[44]、キノロン系抗菌薬[45]、およびフェニトイン[5]が、糖尿病コントロールの悪化と関連していることが過去に報告されている。薬物誘発性糖尿病の全体的な有病率は不明であるが、コルチコステロイドを服用している患者の約 15-50%、抗精神病薬を服用している患者の約 10%が糖尿病を発症している[46][47]。また、薬物誘発性 DKA および HHS の患者を報告した研究もある[48][49]。緊急入院が必要な糖尿病患者の処方を検討したところ、このような薬剤を服用している患者は少数であった。副腎皮質ステロイドは HHS 患者の 6%に処方されていたが、糖尿病に影響を及ぼす可能性のある他の薬剤を服用していた患者は少数であった。他の誘発因子の方が頻度が高いことを考えると、急性重症エピソードの全体からみれば、これらの薬剤の影響はそれほど重要ではないのかもしれない。

われわれの知る限り、これは高血糖緊急症に関する研究の中で最も詳細な疫学研究の一つである。この研究の長所は、サンプルサイズが大きいことと、発症因子、使用された医療資源、入院中の合併症などの患者の特徴が包括的に記述されていることである。しかし、本研究にも限界がある。第1に、死亡率の発生率が低いため、多変量回帰分析を実施できなかった。その結果、死亡率の予測因子やICU入室と転帰との関連は調査されなかった。死亡率の低さを考慮すると、多変量回帰分析を実施するためには、全国規模のデータベースなど、より大規模な集団を対象とした研究が必要であろう。次に、組み入れ基準に高血糖が含まれていたため、本研究では、現在新たな問題となっている血糖値正常のDKAの患者を登録しなかった[50]。しかし、本研究のほとんどの期間は、血糖値正常のDKAの主な誘因であるナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬が広く使用される前であったため、これは些細な問題であろう。また、DKAの診断基準として尿ケトンおよび血中ケトンを用いたが、それぞれがどの程度の割合で検査されたかは不明である。一部は尿ケトンの定性検査のみで診断されていた可能性があり、診断の正確性に疑義が残る。加えて、本研究では新しいリスク因子として、糖入り飲料の過量摂取を同定したが、後ろ向き試験の特性から飲料の種類や摂取量を明確に定義できていない。具体的な糖の種類や摂取量に関して、今後検討が必要であると考えられる。最後に、日本における集中治療病床（ICU/HCU）の定義は医療保険制度の改定により年々変遷しており、本研究の研究期間と現在では入床率に違いがあるかもしれない。本研究は我が国において最も登録症例数が多い研究だが、限られた施設のデータに基づいており、本疾患の疫学を全て捉えられているものとは限らない。今後の研究では明確な集中治療病床の定義を行なった上で、全国的なデータを収集すべきである。

## 研究2：急性腎障害を伴う成人高血糖緊急症における高塩化物負荷と低塩化物負荷の比較

### 2-1. 目的

高血糖緊急症の成人患者において、輸液蘇生で投与した塩化物量と腎機能の転帰との関係を探ることである。

### 2-2. 方法

#### 研究デザイン

本研究は研究①（CLORINE 研究）のデータベースを用いた多施設共同後ろ向きコホート研究である。

#### 患者

2012年1月1日から2016年12月31日の間にDKAまたはHHSにより入院した18歳以上の成人患者の中で病院到着時にAKIを発症していた患者を対象とした。AKIの診断は、KDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）の基準に従って血清クレアチニン値を用いて定義・分類した[51]。

血清クレアチニン値によるAKIの病期分類は以下の通りであった。ステージ1はベースラインの1.5-1.9倍、または0.3mg/dL以上の増加、ステージ2はベースラインの2.0-2.9倍、ステージ3はベースラインの3.0倍以上、4mg/dL以上への増加、または腎代替療法（RRT）の開始とした。慢性腎臓病の病歴がなくベースラインのクレアチニン値が欠落している場合は、以下の計算式を用いて代入した[52]。

$\text{血清クレアチニン} = 0.74 - 0.2 \text{ (患者が女性の場合)} + 0.08 \text{ (患者が黒人の場合)} + 0.003 \times \text{年齢 (歳)}$ 。

除外基準は、末期腎疾患およびAKIの診断と腎機能の回復の判断に関するデータ欠損とした。

#### データ収集と評価項目

データは参加各施設の電子カルテから抽出された。収集されたデータには、身長、体重、過去の病歴、入



院前の最新の診察（ベースライン）から退院までの間の検査結果、病院到着後 48 時間以内に投与された輸液、患者が受けた他の治療（例えば、RRT、人工呼吸、昇圧薬）、入院中の医学的合併症が含まれた。輸液には晶質液（生理食塩水、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液、重炭酸リンゲル液）とコロイド液（アルブミン、ヒドロキシエチルスターチ）が含まれた。経口摂取と輸血は輸液とはみなさなかった。

組み入れ基準を満たした患者を、病院到着後 48 時間に投与された塩化物の量によって 2 群に分類した。770mEq（生理食塩水 5L に相当）以上の塩化物を静脈内投与された患者は高塩化物群に分類され、残りの患者は低塩化物群に分類された。輸液製剤中の塩化物量の計算は、メーカーのラベルに記載されている数値を用いて行った（例：生理食塩水  $3L \times 154mEq/L = 462mEq$  の塩化物）。

主要アウトカムは、入院中の塩化物投与量（高塩化物群と低塩化物群）と AKI からの回復との関連であった。AKI からの回復とは、クレアチニン値がベースライン+0.3mg/dL 以内に戻り、かつ RRT が不要となり、AKI と診断される基準を満たさなくなることと定義した[53]。副次的アウトカムには、投与された塩化物の量と 30 日以内の主要な腎有害事象（MAKE30）との関連が含まれた。MAKE30 は、30 日以内の院内死亡、RRT の新規発症、および腎機能障害の持続（血清クレアチニン値がベースライン値の 2 倍超と定義）の複合アウトカムである[54][55]。患者が 30 日前に退院した場合は、退院前の最後の検査データを評価した。AKI の回復と MAKE30 に関連するその他の因子も調査した。

### **統計分析**

ベースラインの患者特性の比較には、連続変数には Student の t 検定および Mann-Whitney U 検定を、カテゴリ変数にはカイ二乗検定を用いた。到着後 72 時間の血漿電解質濃度は、局所回帰関数を用いて比較した。

主要アウトカムについては、Kaplan-Meier 法を用いて AKI 回復の累積発生率を評価し、非調整分析には log-rank 検定を用いた。解析は研究集団全体、および AKI 病期によって層別化した群で行った。死亡と退院は打ち切りデータとして扱った。その後、交絡因子を調整するために Cox 比例ハザードモデルを作成した。対象とした変数は、塩化物負荷（低値群または高値群）、年齢、性別、高血糖緊急症の種類（DKA または HHS）、CKD、慢性心不全、到着時の感染症または低血圧、腎臓に毒性のある薬剤の使用、投与された輸液の総量、および AKI 病期であった。

MAKE30 については多変量ロジスティック回帰分析を行った。当初、Cox 比例ハザードモデルで使用したものと同一変数を採用する予定であった。しかし、有害事象の発生率が低いため、これは不適切であると判断した。最終的に塩化物負荷、年齢、高血糖緊急症のタイプ、CKD、AKI ステージを変数として選択した。Cox 比例ハザードモデルおよびロジスティック回帰モデルでは、すべての変数で分散拡大因子が 4 未満であることが確認された。

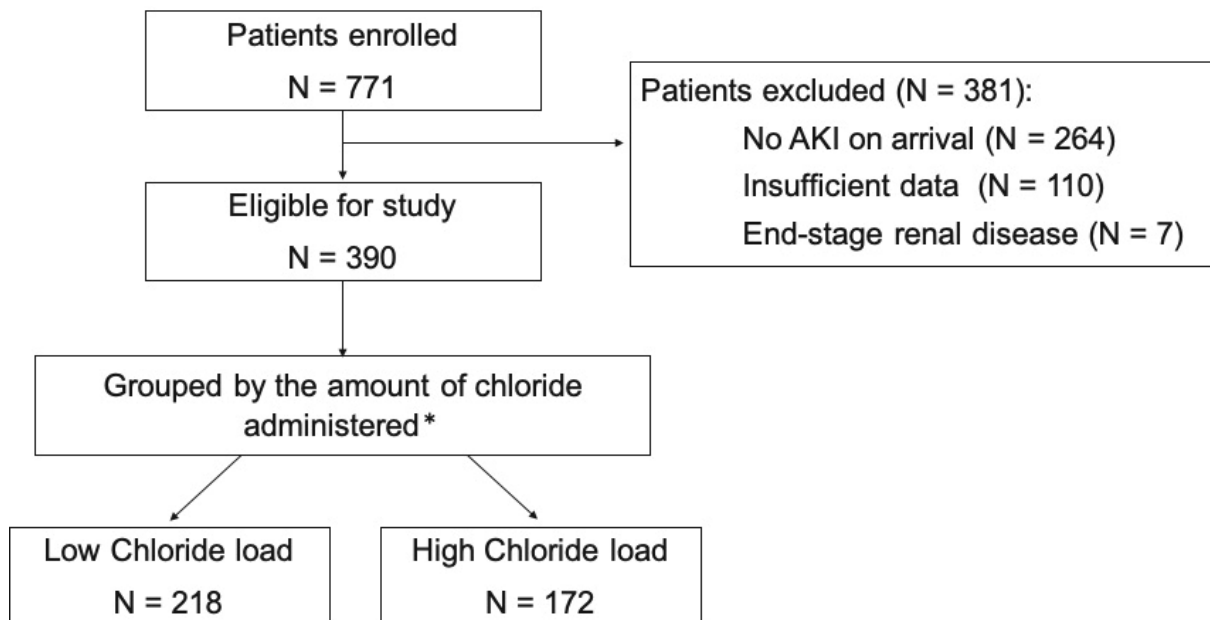
2つの感度分析を行った。1つ目は、ベースラインのクレアチニン値の検査結果が得られた患者について、Kaplan-Meier 法と Cox 比例ハザードモデルを用いて主要転帰と同様の解析を行った。次に、AKI からの回復と MAKE30 に関する多変量回帰モデルを再構築し、塩化物負荷を連続変数として扱った。この AKI からの回復に関する回帰モデルでは、多重共線性のため、変数のひとつである「総輸液量」を削除しなければならなかった。両側 P 値 < 0.05 を統計的に有意とみなした。すべての解析は R ソフトウェアバージョン 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行った。

## 2-3. 結果

### 患者

研究期間中、771 人の患者が高血糖緊急症で入院した。基準を満たさなかった患者を除外した後、合計 390 人の患者が研究に登録した。患者は、病院到着後 48 時間以内に投与された塩化物の量に基づいて 2 群に分類した。その結果、高塩素群 218 人、低塩素群 172 人となった (Figure 1)。

Fig.1



研究対象者のベースライン特性を Table1 に示す。本研究では、DKA 患者 268 例 (69%) と HHS 患者 122 例 (31%) を対象とした。平均年齢は 62.4 歳で、162 人 (42%) が女性であった。ベースラインのクレアチニン値は、検査結果を欠く 184 例 (47%) について算出された。CKD の有病率は 30% であった。KDIGO 基準に基づくと、AKI ステージ 1、2、3 はそれぞれ 159 例 (41%)、121 例 (31%)、110 例 (28%) で発症した。

**Table 1. Patient baseline characteristics.**

	Chloride load			<i>P</i> -value
	Overall n=390	Low n=218	High n=172	
Age, mean (SD)	62.4 (16.8)	65.4 (16.0)	58.7 (17.0)	<0.001
Female gender, n (%)	162 (41.5)	811 (39.0)	77 (44.8)	0.296
Body mass index, mean (SD)	22.1 (4.8)	21.8 (4.5)	22.4 (5.2)	0.260
Diabetic ketoacidosis, n (%)	268 (68.7)	139 (63.8)	129 (75.0)	0.023
Hyperosmolar hyperglycemic syndrome, n (%)	122 (31.3)	79 (36.2)	43 (25.0)	0.602
Type of diabetes, n (%)				
Type 1	127 (32.6)	65 (29.8)	62 (36.0)	
Type 2	237 (60.8)	138 (63.3)	99 (57.6)	
Others	13 (3.3)	8 (3.7)	5 (2.9)	
Unknown	13 (3.3)	7 (3.2)	6 (3.5)	
New onset diabetes, n (%)	123 (31.5)	65 (29.8)	58 (33.7)	0.475
Treatment before admission, n (%)	105 (26.9)			0.121
Insulin	105 (26.9)	58 (26.6)	47 (27.3)	
Oral medications	86 (22.1)	57 (26.1)	29 (16.9)	
Insulin + oral medications	60 (15.4)	35 (16.1)	25 (14.5)	
No medication	131 (33.6)	63 (28.9)	68 (39.5)	
Unknown	8 (2.1)	5 (2.3)	3 (1.7)	
Diabetic retinopathy, n (%)	74 (19.0)	40 (18.3)	34 (19.8)	0.822
Diabetic nephropathy, n (%)	101 (25.9)	63 (28.9)	38 (22.1)	0.159
Diabetic neuropathy, n (%)	65 (16.7)	33 (15.1)	32 (18.6)	0.438
Hypertension, n (%)	162 (41.5)	97 (44.5)	65 (37.8)	0.218
Ischemic heart disease, n (%)	33 (8.5)	26 (11.9)	7 (4.1)	0.010
Chronic heart failure, n (%)	29 (7.4)	24 (11.0)	5 (2.9)	0.005
Stroke, n (%)	55 (14.1)	36 (16.5)	19 (11.0)	0.163
	0.8 (0.7,	0.8 (0.7, 0.9)	0.8 (0.6, 0.9)	0.022
Baseline creatinine, mg/dL, median (IQR)	0.9)			
Chronic kidney disease, n (%)	118 (30.3)	77 (35.3)	41 (23.8)	0.019
Admission route, n (%)				0.383
Emergency department	31 (7.9)	21 (9.6)	10 (5.8)	
General outpatient	33 (8.5)	18 (8.3)	15 (8.7)	
Transfer from other hospitals	326 (83.6)	179 (82.1)	147 (85.5)	
Infectious disease on arrival, n (%)	161 (41.3)	90 (41.3)	71 (41.3)	1.000
Hypotension on arrival, n (%)	63 (16.2)	20 (9.2)	43 (25.0)	<0.001
Findings of postrenal renal failure, n (%)	4 (1.0)	3 (1.4)	1 (0.6)	0.789

Use of nephrotoxic drugs, n (%)	123 (31.5)	70 (32.1)	53 (30.8)	0.870
Contrast agents, n (%)	18 (4.6)	5 (2.3)	13 (7.6)	0.027
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, n (%)	15 (3.8)	9 (4.1)	6 (3.5)	0.951
Aminoglycosides, n (%)	14 (3.6)	8 (3.7)	6 (3.5)	1.000
Vancomycin, n (%)	15 (3.8)	2 (0.9)	13 (7.6)	0.002
Sulfamethoxazole and trimethoprim, n (%)	2 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0.585
Diuretics, n (%)	6 (1.5)	4 (1.8)	2 (1.2)	0.904
ARB or ACEI, n (%)	79 (20.3)	51 (23.4)	28 (16.3)	0.108
Other nephrotoxic drugs, n (%)	4 (1.0)	3 (1.4)	1 (0.6)	0.789
Initial laboratory data, median (IQR)				
Creatinine, mg/dL	1.7 (1.3, 2.4)	1.6 (1.3, 2.3)	1.8 (1.4, 2.6)	0.010
Sodium, mEq/L	132 (126, 141)	133 (127, 143)	131 (124, 138)	0.059
Chloride, mEq/L	92 (85, 100)	93 (87, 101)	91 (84, 100)	0.025
Potassium, mEq/L	5.4 (4.4, 6.2)	5.3 (4.4, 6.0)	5.4 [4.4, 6.4]	0.128
Glucose, mg/dL	801 (662, 1024)	735 (602, 909)	888 (735, 1133)	<0.001
pH	7.22 [7.08, 7.35]	7.27 [7.16, 7.36]	7.15 [6.99, 7.32]	<0.001
Base excess, mEq/L	-15.5 [-23.7, -5.5]	-12.9 [-19.9, -4.6]	-19.9 [-25.5, -7.3]	0.001
AKI stage (%)				<0.001
Stage 1	159 (40.8)	111 (50.9)	48 (27.9)	
Stage 2	121 (31.0)	64 (29.4)	57 (33.1)	
Stage 3	110 (28.2)	43 (19.7)	67 (39.0)	

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AKI, acute kidney injury; ARB, angiotensin receptor blocker.

両群を比較すると、低塩化物群では高塩化物群に比べて CKD (35%対 24%) および慢性心不全 (11%対 3%) の有病率が高かった。対照的に、病院到着時の低血圧は、低塩化物群と比較して高塩化物群でより多かった (25%対 9%)。AKI ステージ 3 の患者の割合は、高塩化物群で高かった (39%対 20%)。最後に、高塩化物群では低塩化物群と比較して、初期検査データにおける血清クレアチニン値が高く (中央値、1.8 対 1.6mg/dL)、血清塩化物値が低かった (中央値、91 対 93mEq/L)。

## 治療

患者が受けた等張晶質液の種類は、生理食塩水のみ (30%)、バランス晶質液のみ (10%)、または両方

(60%)であった。病院到着後 48 時間の総輸液量の中央値 (IQR) は、低塩化物群で 5235mL (4164–6318mL)、高塩化物群で 9292mL (8040–12203mL) であった。投与された塩化物量の中央値は、高塩化物群が低塩化物群の約 2 倍 (1088mEq 対 542mEq) であった。

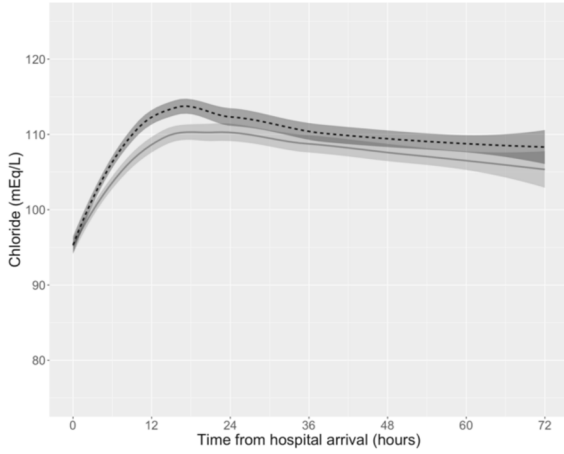
高塩化物群の患者は低塩化物群の患者よりも ICU 入室を必要とする頻度が高かった (それぞれ 65%対 44%)。また、集中治療を必要とする頻度も高く、RRT (9%対 1%)、人工呼吸 (18%対 5%)、昇圧薬の使用 (21%対 8%) などが含まれた (Table 2)。

### **電解質、酸塩基平衡、クレアチニン**

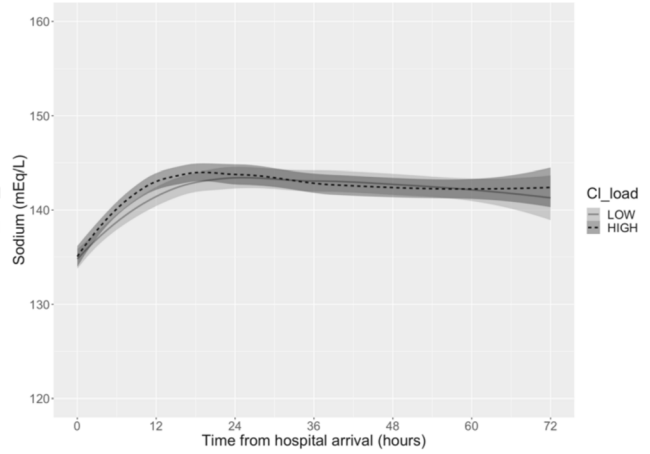
図 2 は、患者の血清電解質、酸塩基バランス、およびクレアチニン レベルを経時的に示している。高塩化物グループでは、入院当日の塩化物レベルが高かった。ただし、翌日には大きな違いは認められなかった。塩基過剰および pH は、最初は高塩化物群の方が低かった。しかし、差は減少し、48 時間以内に有意差はなくなった。血清クレアチニン値は、最初は高塩化物群の方が高かったが、到着から 48 時間後には二群間で値が逆転した。ただしこの差は一貫して有意な差ではなかった。

**Fig.2 Serum electrolyte and creatinine concentrations in the first 72 hours after arrival.**

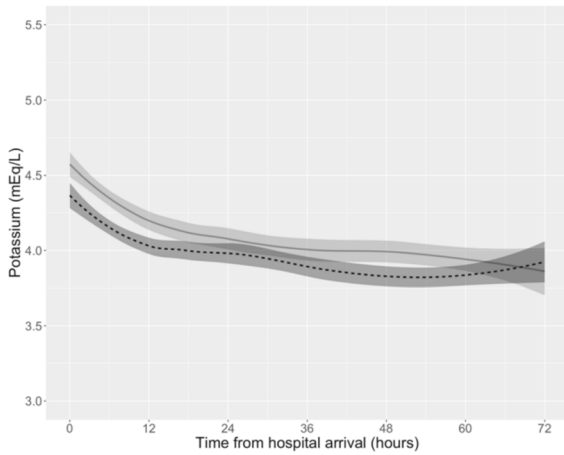
**2A Chloride**



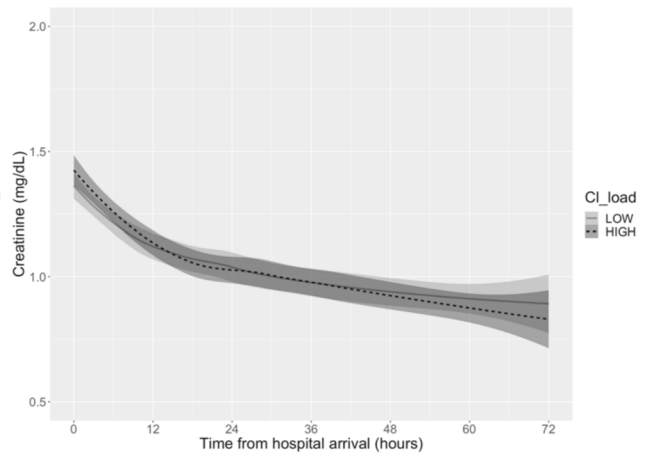
**2B Sodium**



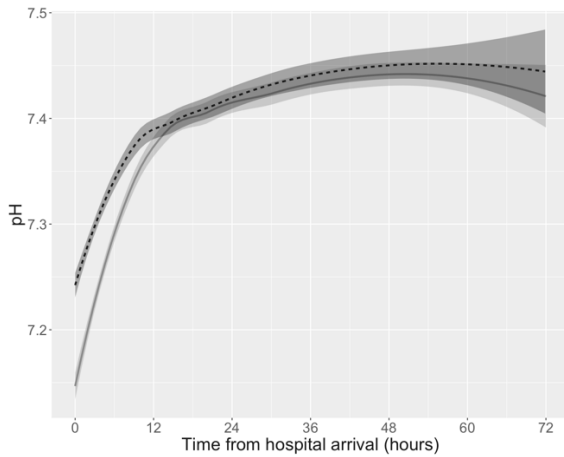
**2C Potassium**



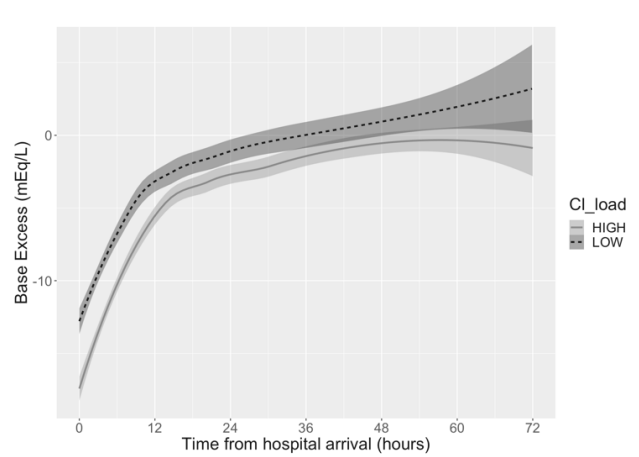
**2D Creatinine**



**2E pH**



**2F Base excess**



**Table 2. Fluid administered for treatment and outcomes.**

	Chloride load			<i>P</i> -value
	Overall n=390	Low n=218	High n=172	
Fluid volume within 48 h of hospital arrival				
Total, mL, median (IQR)	6843 (5023, 9055)	5235 (4164, 6318)	9292 (8040, 12203)	<0.001
Total per body weight, mL/kg, median (IQR)	121.3 (87.5, 173.3)	97.3 (72.1, 122.8)	177.3 (134, 229)	<0.001
Normal saline, mL, median (IQR)	2000 (1000, 3768)	1560 (1000, 2500)	3500 (1500, 5906)	<0.001
Balanced crystalloids, mL, median (IQR)	1000 (0, 3500)	750.0 (0, 2075)	2725 (375, 6478)	<0.001
Other fluids <sup>a</sup> , mL, median (IQR)	2226 (1013, 3555)	2092 (945, 3295)	2414 (1231, 4071)	0.009
Total chloride administered within 48 h of hospital arrival, mEq, median (IQR)	713 (529, 1028)	542 (426, 657)	1088 (876, 1380)	<0.001
Outcomes				
In-hospital mortality, n (%)	23 (5.9)	15 (6.9)	8 (4.7)	0.477
Recovery from AKI during admission, n (%)	346 (88.7)	189 (86.7)	157 (91.3)	0.208
Prolonged renal dysfunction on discharge <sup>b</sup> , n (%)	25 (6.4)	16 (7.3)	9 (5.2)	0.525
Renal replacement therapy on discharge, n (%)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	1.000
Hospital stay, days, median (IQR)	18 (11, 28)	18 (10, 28)	18.5 (12, 27)	0.211
ICU admission, n (%)	208 (53.3)	96 (44.0)	112 (65.1)	<0.001
ICU stay, days, median (IQR)	4 (3, 6)	3 (2, 5)	4 (3, 6)	<0.001
HCU admission, n (%)	121 (31.0)	57 (26.1)	64 (37.2)	0.025
HCU stay, days, median (IQR)	3 (2, 6)	3 (2, 4)	3 (3, 6)	<0.001
Organ support				
Renal replacement therapy, n (%)	19 (4.9)	3 (1.4)	16 (9.3)	0.001
Mechanical ventilation, n (%)	42 (10.8)	11 (5.0)	31 (18.0)	<0.001
Vasopressors, n (%)	54 (13.8)	18 (8.3)	36 (20.9)	0.001
Complications during admission				
Infection, n (%)	91 (23.3)	41 (18.8)	50 (29.1)	0.024
Stroke, n (%)	12 (3.1)	4 (1.8)	8 (4.7)	0.192
Acute coronary syndrome, n (%)	3 (0.8)	2 (0.9)	1 (0.6)	1.000
Pulmonary edema, n (%)	18 (4.6)	6 (2.8)	12 (7.0)	0.083
Ventricular arrhythmia, n (%)	10 (2.6)	7 (3.2)	3 (1.7)	0.557
Deep vein thrombosis, n (%)	5 (1.3)	1 (0.5)	4 (2.3)	0.240

AKI, acute kidney injury; HCU, high care unit; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range

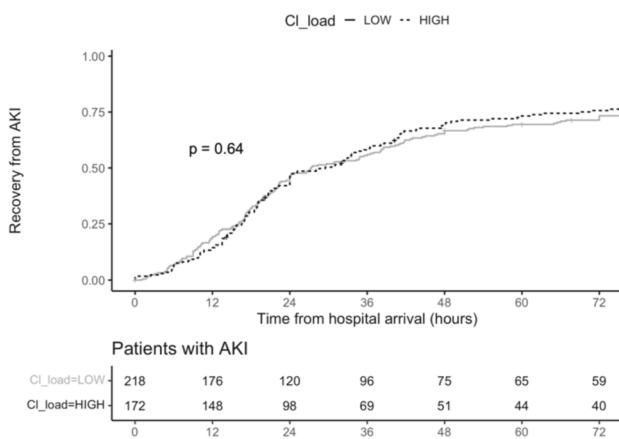


## アウトカム

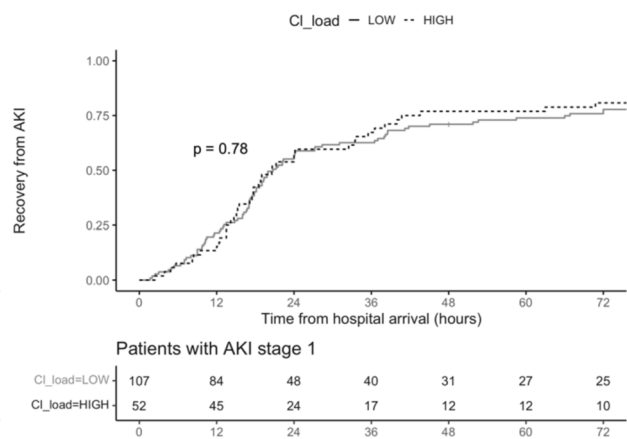
AKI からの回復の累積発生率は両群間で同様であった (Figure 3)。AKI 回復時間の中央値 (IQR) は、低塩化物群で 22.6 時間 (13.1-48 時間)、高塩化物群で 24 時間 (15.5-48 時間) であった。Log-rank 検定の結果は有意ではなかった (P=0.64)。AKI 病期で層別化した後の log-rank 検定の結果も有意ではなかった。交絡因子を調整した後、Cox 比例ハザードモデルでは、塩化物負荷と AKI からの回復との間に有意な関連は認められなかった (調整 HR=0.92 ; 95%CI、0.72-1.28 ; P=0.78) (Table 3)。

**Fig. 3: Cumulative incidence of recovery from acute kidney injury (AKI) within 72 hours arrival.**

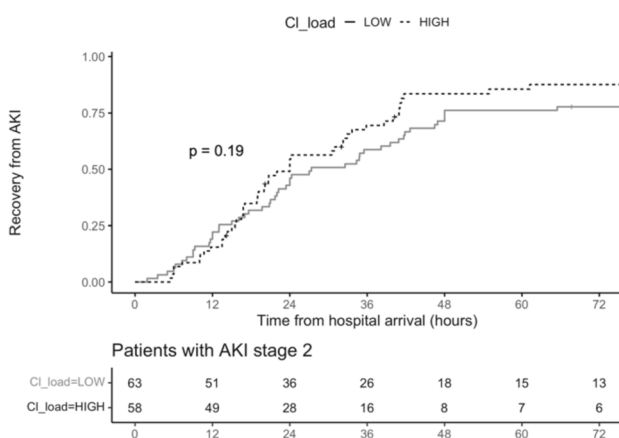
### 3A All patients with AKI



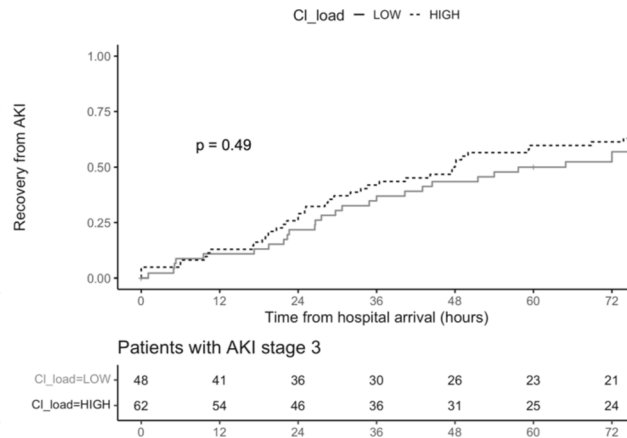
### 3B AKI stage1



### 3C AKI stage2



### 3D AKI stage3



**Table 3. Cox proportional hazard models for recovery from acute kidney injury.**

	Univariable			Multivariable <sup>a</sup>		
	HR	95% CI	P-value	HR	95% CI	P-value
Age	1.01	1.00-1.01	0.007	1.01	1.00-1.01	0.136
Female gender	1.06	0.85-1.31	0.604	0.98	0.78-1.20	0.861
Hyperosmolar hyperglycemic syndrome (reference = DKA)	1.34	1.07-1.69	0.012	1.21	0.93-1.58	0.158
Chronic kidney disease	1.24	0.98-1.56	0.071	1.08	0.82-1.41	0.587
Chronic heart failure	1.19	0.79-1.79	0.407	0.93	0.60-1.44	0.731
Infection on hospital arrival	1.13	0.91-1.40	0.275	0.99	0.79-1.24	0.935
Hypotension on hospital arrival	1.22	0.91-1.62	0.186	1.08	0.79-1.47	0.631
Nephrotoxic drugs	1.33	1.06-1.67	0.015	1.25	0.99-1.59	0.062
AKI Stage 2 (reference = AKI Stage 1)	1.31	0.79-1.31	0.884	1.04	0.80-1.34	0.782
AKI Stage 3 (reference = AKI Stage 1)	1.72	1.32-2.24	<0.001	1.83	1.39-2.42	<0.001
Total fluid administered (L)	0.99	0.97-1.02	0.587	1.00	0.97-1.03	0.832
High chloride load (reference = low chloride load)	0.98	0.79-1.22	0.874	0.96	0.72-1.28	0.782

AKI, acute kidney injury; DKA, diabetic ketoacidosis

a: Adjusted for other variables in this table.

MAKE30 は 51 例で発生し、高塩化物群で 25 例、低塩化物群で 26 例であった。多変量ロジスティック回帰

分析の結果、塩化物負荷と MAKE30 との間に有意な関連は認められなかった（調整 OR、0.91；95%CI、

0.45-1.76；P = 0.80）。AKI ステージ 3 は MAKE30 の唯一の予測因子であった。

感度分析でも同様の結果が得られた。ベースラインのクレアチニン値が測定された患者では、AKI からの

回復に高塩化物投与群と低塩化物投与群で有意差はなかった。塩化物投与量を連続値として扱うと、AKI

回復の HR は 1.00（95%CI、0.98-1.02；P = 0.81）、MAKE30 の OR は 1.05（95%CI、0.99-1.12；P = 0.11）

であった。

## 2-4. 考察

われわれの多施設後ろ向き研究では、成人の高血糖緊急症において、輸液蘇生中に投与された塩化物量と AKI からの回復との間に有意な関連は認められなかった。また、この集団では塩化物量と MAKE30 との関連も認められなかった。病院到着時のステージ 3 の AKI は、AKI の回復を損なう唯一の有意な因子であり、MAKE30 と関連していた。患者の年齢、高血糖緊急症の種類、CKD の既往を含む他の因子は、患者の転帰と有意な関連はなかった。

高塩素血症と AKI との関係については、依然として議論の余地がある。高塩素血症に関連した AKI は、尿細管系球体フィードバックによって媒介される腎血管収縮によって引き起こされると考えられている [56]。しかし、先行研究の結果は一貫していない。血清塩化物高値と AKI との関連は、重症患者 [57] [58] や敗血症患者 [59] など、さまざまな集団を対象とした観察研究で報告されている。対照的に、敗血症性ショック患者を対象に 0.9% 生理食塩水と 3% 生理食塩水を比較した HYPER2S 試験の事後解析では、高塩素血症と AKI リスクの増加との関連は認められなかった [60]。重症敗血症または敗血症性ショックの成人患者 1045 人を登録した後ろ向き研究では、塩化物濃度と AKI との間に関連は認められなかった [61]。われわれの所見は後者の研究と一致している。塩化物濃度に有意差があるにもかかわらず、AKI や死亡率を含む患者の転帰に群間差はなかった。研究間の相違の説明として考えられるのは、低血圧患者または DKA や HHS のような極度の脱水を伴う患者では、低灌流を是正することの利点が塩化物の悪影響を上回るということである。言い換えれば、これらの患者では、高塩素血症の影響は輸液蘇生の利点よりも重要でない可能性がある。

急性期医療における蘇生に用いる輸液の選択については、いくつかの研究で検討されている。バ

ランス晶質液は、生理食塩水よりも緩衝液と塩化物濃度が低く、その組成が血漿と類似している輸液である。最近、多くの研究がバランス晶質液と生理食塩水を比較している。このテーマでは 3 つの大規模 RCT が実施されている。ICU の患者を対象とした 2 つの試験では、AKI の発生率は両群間でほぼ同じであったが[18][19]、救急部で実施された別の試験（SALT-ED 試験）では、バランス晶質液群は生理食塩水群よりも AKI の発生率が低いことが明らかになった[20]。SALT-ED 試験では、群間の塩化物濃度の差は有意であった。対照的に、我々の研究では、群間の塩化物濃度に差があったが、患者の転帰に有意差はなかった。塩化物濃度と AKI 発症率との間に一貫性のない関係があることを考慮すると、バランス型晶質輸液のメリットは、塩化物濃度が低いからではなく、輸液中の酸塩基バランスや他の電解質などの他の要因に起因しているのかもしれない。

生理食塩水は、何十年もの間、高血糖緊急時の輸液蘇生に好んで用いられてきた[62][63]。最近、成人 DKA 患者を対象に、生理食塩水とバランス晶質液を比較した 3 件の小規模 RCT が実施された。乳酸リンゲル液と生理食塩水を比較した研究では、転帰に差はなかった[64]。対照的に、Plasma-Lyte (酢酸リンゲル液) と生理食塩水を比較した研究では、高い重炭酸濃度およびアシドーシスの早期改善[65]を示した。しかし、死亡率や AKI などの転帰は両群間で同様であった。DKA 患者 172 人を対象としたクラスター RCT の post hoc 分析でも、同様の結果が示された。バランス晶質液による治療は DKA からの回復を早めたが、MAKE30 や病院滞在日数のような他の転帰における有意差はなかった[66]。これらの研究にもかかわらず、最新のガイドラインでは、高血糖緊急時の輸液として生理食塩水を第一選択として推奨している[68]。HHS 患者に投与される輸液の種類に関する研究はないが、HHS 患者はアシドーシスを発症しないため、バランス型晶質輸液のメリットは限定的かもしれない。本研究では、HHS 患者の転帰は DKA 患者と

同様であった。本研究は、塩化物負荷の観点から、生理食塩水とバランス晶質液の両方が治療選択肢であることを示唆している。

われわれの研究では、ステージ3のAKIは腎機能障害の長期化と死亡率の増加と関連していることが示された。AKIは一般集団における有害事象の予測因子として知られている[11]。また、AKIが糖尿病患者の予後に悪影響を及ぼすことを示唆するエビデンスも蓄積されている。1371人の2型糖尿病患者を対象としたヨーロッパのコホート研究では、AKIが有害転帰と死亡リスク増加の強力な予測因子であることが示された[13]。また、9096人の2型糖尿病患者を追跡したアジアのコホート研究では、AKI患者はCKD、末期腎不全、全死亡のリスクが高いことが明らかになった[12]。AKIは糖尿病患者にとって明らかに有害であるが、クレアチニン値の一過性の上昇が長期的な転帰に影響するかどうかは明らかではない。我々の研究では、AKIステージ1および2はAKIステージ3よりも回復率が高く、AKIステージ2は有害事象と関連していなかった。2017年、Acute Disease Quality Initiativeによるコンセンサスレポートでは、AKIの持続時間を48時間未満または48時間以上にに基づき、「一過性」と「持続性」に細分化することが提案された[54]。この分類は、発症から48-72時間以内にAKIを完全に回復させることが、重症度に関係なく転帰の改善につながることを示した研究に基づいている[69][70][71]。最近の研究では、持続性AKIは一過性AKIに比べて持続的な炎症反応と凝固促進反応を引き起こし、血管の組織を損傷することが示唆されている[72]。したがって、AKIの初期病期と罹病期間の両方が予後に影響する可能性がある。

我々の研究にはいくつかの長所がある。我々の知る限り、これは糖尿病を有するAKI患者における塩化物負荷の効果を調査した最初の研究である。様々な晶質溶液が高用量で使用された輸液蘇生の中

で評価されている。さらに、本研究は、高血糖緊急症に対する輸液療法を検討した研究の中で最大のサンプルサイズを有している。我々のデータは多様な急性期病院から収集されたため、本研究は糖尿病重症患者における輸液療法の実際を反映していると考えられる。

この研究にはいくつかの限界があった。後方視的研究であるため、患者背景は群間で異なっていた。しかし、腎機能に影響を及ぼす可能性のある交絡因子は事前に特定されており、重回帰モデルを用いてこれらの因子を調整した。もう 1 つの限界は、ベースラインの血清クレアチニン値が多く患者で代入されたことであった。その結果、研究集団における CKD の有病率は過小評価された可能性がある。もしそうであれば、AKI の実際の発生率と AKI からの回復率は異なっていたかもしれない。しかし、この問題に対処するために感度分析を行ったが、結果は一次分析の結果と同様であった。同様の代入法は、よく知られた RCT でも用いられている[19][20]。また、AKI の病態の種別、特に腎前性と腎性の腎障害がどの程度の割合で存在していたかは不明である。この違いは腎機能の回復に影響を与えられ、本研究では調整し得なかった交絡因子である。

## 研究 1 および研究 2 のまとめ、および今後の展望

研究 1 では、日本の急性期病院における DKA および HHS 患者の臨床的特徴について描出した。DKA 患者の死亡率は同等であったが、HHS 患者の死亡率は先行研究と比較して低かった。DKA の重症度と死亡率との間に有意な関連は認められず、予後には他の因子の方が重要であることが示唆された。我々は、高血糖緊急症の新たな誘発因子として糖入り飲料の過剰摂取を同定した。このリスクとなる行動は、今後、糖尿病患者の食生活に関する教育ガイドに記載されるべきである。ICU 入室の適応は重症度だけでなく、施設の

特性、患者背景や臓器サポートの必要性にも基づくべきと考えられた。

研究2では、高血糖緊急症およびAKIの成人患者において、輸液蘇生に投与した塩化物量と腎転帰との関連を検討した。その結果、塩化物量はAKIからの回復や腎機能障害の遷延に有意な影響を及ぼさないことがわかった。したがって、塩化物量の多さは糖尿病患者の輸液選択において重要な因子ではないかもしれない。生理食塩水を輸液蘇生に用いることは多くの糖尿病患者で許容されると考えられる。

本研究は日本の糖尿病高血糖緊急症に関する過去最大規模の疫学調査であるが、明らかにできなかった点もある。この患者群の死亡率はDKAで3%、HHSで7%であったが、死亡数の少なさのために多変量解析を行うことができなかった。またICUの入室率と患者予後の関係も不明である。今後はより症例数の多いデータベースを利用し、これらについて解析を行いたい。また糖尿病の急性エピソードの概念に関して、近年は本研究計画当初にはなかった正常血糖ケトosisという疾患も提唱されている。今後も疾患概念は変化する可能性があり、新しい枠組みにしたがった疫学を改めて調査していく必要がある。

一方AKIについては、本研究では短期転帰に焦点を当てたため、高血糖緊急症のエピソードと長期予後との関係は調査されなかった。特に軽度のAKIが糖尿病患者の長期予後に影響を与えるかは不明である。またAKIの重症度とは別に病態や罹病期間によっても予後に与える影響は異なると考えられ、これらの点に関して層別化を行なった前向きコホート研究を行うことが望ましいと考えている。

## 謝辞

本研究を遂行する機会を賜り、全般にわたりご指導をいただいた指導教員の讚井将満先生、内野滋彦先生に心から感謝申し上げます。

## 引用文献

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA (2006) Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:2739–2748. <https://doi.org/10.2337/dc06-9916>
2. French EK, Donihi AC, Korytkowski MT (2019) Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: Review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ* 365:. <https://doi.org/10.1136/bmj.11114>
3. Pasquel FJ, Umpierrez GE (2014) Hyperosmolar hyperglycemic state: A historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* 37:3124–3131. <https://doi.org/10.2337/dc14-0984>
4. Dhatriya KK, Nunney I, Higgins K, et al (2016) National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med* 33:252–260. <https://doi.org/10.1111/dme.12875>
5. Fathallah N, Slim R, Larif S, et al (2015) Drug-Induced Hyperglycaemia and Diabetes. *Drug Saf* 38:1153–1168. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0339-z>
6. Venkatesh B, Pilcher D, Prins J, et al (2015) Incidence and outcome of adults with diabetic ketoacidosis admitted to ICUs in Australia and New Zealand. *Crit Care* 19:1–12. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1171-7>
7. Gershengorn HB, Iwashyna TJ, Cooke CR, et al (2012) Variation in use of intensive care for adults with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 40:2009–2015. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824e9eae>
8. Mendez Y, Surani S, Varon J (2017) Diabetic ketoacidosis: Treatment in the intensive care unit or general



medical/surgical ward? *World J Diabetes* 8:40. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i2.40>

9. Chen J, Zeng H, Ouyang X, Zhu M, Huang Q, Yu W, et al. The incidence, risk factors, and long-term outcomes of acute kidney injury in hospitalized diabetic ketoacidosis patients. *BMC Nephrol.* 2020;21(48).
10. 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.
11. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, Garg AX, Parikh CR. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 June;53(6):961–73.
12. Jiang G, Luk AO, Tam CHT, Ozaki R, Lim CKP, Chow EYK, et al. Clinical predictors and long-term impact of acute kidney injury on progression of diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2022 Mar;71(3):520–9.
13. Monseu M, Gand E, Saulnier PJ, Ragot S, Piguel X, Zaoui P, et al. Acute kidney injury predicts major adverse outcomes in diabetes: Synergic impact with low glomerular filtration rate and albuminuria. *Diabetes Care.* 2015 Dec 1;38(12):2333–40.
14. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JAE, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2011 May 11;28(5):508–15.
15. Scott AR, Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care, the JBDS hyperosmolar hyperglycaemic guidelines group. Management of hyperosmolar hyperglycaemic state in adults with diabetes. *Diabet Med.* 2015 Jun 15;32(6):714–24.

16. Yunos NM, Bellomo R, Story D, Kellum J. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care*. 2010 Jul 8;14(226):1-10.
17. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiewicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high versus lowchloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015 Jan;102(1):24–36.
18. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. 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;314(16):1701–10.
19. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378:829–39.
20. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced crystalloids versus saline in noncritically ill adults. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378:819–28.
21. Takahashi K, Uenishi N, Sanui M, Uchino S, Yonezawa N, Takei T, Nishioka N, Kobayashi H, Otaka S, Yamamoto K, Yasuda H, Kosaka S, Tokunaga H, Fujiwara N, Kondo T, Ishida T, Komatsu T, Endo K, Moriyama T, Oyasu T, Hayakawa M, Hoshino A, Matsuyama T, Miyamoto Y, Yanagisawa A, Wakabayashi T, Ueda T, Komuro T, Sugimoto T, Lefor AK. Clinical profile of patients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome in Japan: a multicenter retrospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2023 Sep 20.
22. Takahashi K, Uenishi N, Sanui M, Uchino S, Yonezawa N, Takei T, Nishioka N, Kobayashi H, Otaka S, Yamamoto K, Yasuda H, Kosaka S, Tokunaga H, Fujiwara N, Kondo T, Ishida T, Komatsu T, Endo K,

Moriyama T, Oyasu T, Hayakawa M, Hoshino A, Matsuyama T, Miyamoto Y, Yanagisawa A, Wakabayashi T, Ueda T, Komuro T, Sugimoto Y, Sasabuchi. High- versus Low- chloride load in adult hyperglycemic emergencies with acute kidney injury: A multicenter retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. Under review.

23. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA (2016) Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 59:2082–2087.
24. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, et al (2018) Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality — United States, 2000–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:362–365.
25. Barski L, Nevzorov R, Rabaev E, et al (2012) Diabetic ketoacidosis: Clinical characteristics, precipitating factors and outcomes of care. *Isr Med Assoc J* 14:298–302
26. Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Rigato M, et al (2011) Characteristics and outcomes of the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic syndrome in a cohort of 51 consecutive cases at a single center. *Diabetes Res Clin Pract* 94:172–179.
27. John Titus George, Ajay Kumar Mishra RI (2018) Correlation between the outcomes and severity of diabetic ketoacidosis: A retrospective pilot study. *J Fam Med Prim Care* 7:787–790.
28. Efsthathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, et al (2002) A mortality prediction model in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:595–601.
29. Novida H, Setiyawan F, Soelistijo SA (2021) A Prediction Model of Mortality in Patients Hospitalized with Diabetic Ketoacidosis in a Tertiary Referral Hospital in Surabaya, Indonesia. *Indian J Forensic Med Toxicol*

15:2519–2526.

30. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN (2009) Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32:1335–1343.
31. Haas NL, Whitmore SP, Cranford JA, et al (2020) An Emergency Department–Based Intensive Care Unit is Associated with Decreased Hospital and Intensive Care Unit Utilization for Diabetic Ketoacidosis. *J Emerg Med* 58:620–626.
32. Braatvedt G, Kwan A, Dransfield W, et al (2019) Differing protocols of managing adult diabetic ketoacidosis outside of the intensive care unit make no difference to the rate of resolution of hyperglycaemia and acidosis. *N Z Med J* 132:13–23
33. Chang DW, Shapiro MF (2016) Association between intensive care unit utilization during hospitalization and costs, use of invasive procedures, and mortality. *JAMA Intern Med* 176:1492–1499.
34. Sato Y, Morita K, Okada A, et al (2021) Factors affecting in-hospital mortality of diabetic ketoacidosis patients: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 171:108588.
35. Yamada K, Nonaka K. (1996) Diabetic ketoacidosis in young obese Japanese men. *Diabetes Care* 19:671
36. Tanaka K, Moriya T, Kanamori A, Yajima Y (1999) Analysis and a long-term follow up of ketosis-onset Japanese NIDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* 44:137–146.
37. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, et al (1991) Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus - A three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 6:495–502.
38. Randall L, Begovic J, Hudson M, et al (2011) Recurrent diabetic ketoacidosis in inner-city minority patients:

Behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 34:1891–1896.

39. Yoshida M, McKeown NM, Rogers G, et al (2007) Surrogate markers of insulin resistance are associated with consumption of sugar-sweetened drinks and fruit juice in middle and older-aged adults. *J Nutr* 137:2121–2127.
40. den Biggelaar LJCJ, Sep SJS, Mari A, et al (2020) Association of artificially sweetened and sugar-sweetened soft drinks with  $\beta$ -cell function, insulin sensitivity, and type 2 diabetes: the Maastricht Study. *Eur J Nutr* 59:1717–1727.
41. Jessica L. Hwang Roy E. Weiss (2014) Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 30:96–102.
42. Sarafidis PA, Bakris GL (2006) Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. *Qjm* 99:431–436.
43. Lean MEJ, Pajonk F-G (2003) Patients on Atypical Antipsychotic Drugs. *Diabetes Care* 26:1597–1605.
44. Shafi T, Appel LJ, Miller ER, et al (2008) Changes in serum potassium mediate thiazide-induced diabetes. *Hypertension* 52:1022–1029.
45. Chou HW, Wang JL, Chang CH, et al (2013) Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 57:971–980.
46. Bonaventura A, Montecucco F (2018) Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 139:203–220.
47. Manu P, Correll CU, Van Winkel R, et al (2012) Prediabetes in patients treated with antipsychotic drugs. *J*

Clin Psychiatry 73:460–466.

48. Vuk A, Kuzman MR, Baretic M, Osvatic MM (2017) Diabetic ketoacidosis associated with antipsychotic drugs: Case reports and a review of literature. *Psychiatr Danub* 29:121–135.
49. Chinthapalli K, Newey A, Krause M (2015) Corticosteroid induced hyperosmolar hyperglycaemic state and hemiballismus. *Oxford Med Case Reports* 2015:320–322. 48. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al (2015) Euglycemic diabetic ketoacidosis: A potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 38:1687–1693.
50. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A (2021) Euglycemic diabetic ketoacidosis: A missed diagnosis. *World J Diabetes* 12:514–523.
51. Kellum JA, Lameire N, KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary. *Crit Care*. 2013 Feb 4;17(1):1–15.
52. Závada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, Calzavacca P, Gajic O, Clermont G, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3911–8.
53. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017 April;13:241–57.
54. Palevsky PM, Molitoris BA, Okusa MD, Levin A, Waikar SS, Wald R, et al. Design of clinical trials in acute kidney injury: Report from an NIDDK workshop on trial methodology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 May;7(5):844–50.

55. Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T, Artigas A, Bagshaw SM, Bell M, et al. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit Care*. 2013 Feb 6;17(R25).
56. Rein JL, Coca SG. “I don’t get no respect”: The role of chloride in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Mar 14;316(3):F587–605.
57. de Vasconcellos K, Skinner DL. Hyperchloraemia is associated with acute kidney injury and mortality in the critically ill: A retrospective observational study in a multidisciplinary intensive care unit. *J Crit Care*. 2018 Jun;45:45–51.
58. Zhang Z, Xu X, Fan H, Li D, Deng H. Higher serum chloride concentrations are associated with acute kidney injury in unselected critically ill patients. *BMC Nephrol*. 2013 Oct 28;14(235).
59. Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care*. 2016 Oct 6;20(315).
60. Commereuc M, Nevoret C, Radermacher P, Katsahian S, Asfar P, Schortgen F, et al. Hyperchloremia is not associated with AKI or death in septic shock patients: Results of a post hoc analysis of the “HYPER2S” trial. *Ann Intensive Care*. 2019 Aug 22;9(95).
61. Yessayan L, Neyra JA, Canepa-Escaro F, Vasquez-Rios G, Heung M, Yee J, et al.. Effect of hyperchloremia on acute kidney injury in critically ill septic patients: A retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017;18:346.
62. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al.. Management of

- hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:131–5332.
63. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Ekoe JM, Goldenberg R, Katz P. Screening for diabetes in adults. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42(1):S16–9.
64. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis-Ringer’s lactate versus normal saline: A randomized controlled trial. *QJM*. 2012 Apr;105(4):337–43.
65. 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.
66. Ramanan M, Attokaran A, Murray L, Bhadange N, Stewart D, Rajendran G, et al. Sodium chloride or Plasmalyte-148 evaluation in severe diabetic ketoacidosis (SCOPE-DKA): A cluster, crossover, randomized, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1248–57.
67. Self WH, Evans CS, Jenkins CA, Brown RM, Casey JD, Collins SP, et al. Clinical effects of balanced crystalloids vs saline in adults with diabetic ketoacidosis: A subgroup analysis of cluster randomized clinical trials. *JAMA Netw Open*. 2020 Nov 16;3(11):e2024596.
68. Dhatariya KK, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults - An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet Med*. 2022 Jun;39(6):e14788.
69. Coca SG, King JT, Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int*. 2010 Nov



1;78(9):926–33.

70. Sood MM, Shafer LA, Ho J, Reslerova M, Martinka G, Keenan S, et al. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. *J Crit Care.* 2014 Oct;29(5):711–7.
71. Perinel S, Vincent F, Lautrette A, Dellamonica J, Mariat C, Zeni F, et al. Transient and persistent acute kidney injury and the risk of hospital mortality in critically ill patients: Results of a multicenter cohort study. *Crit Care Med.* 2015 Aug;43(8):e269–75.
72. Uhel F, Peters-Sengers H, Falahi F, Scicluna BP, van Vught LA, Bonten MJ, et al. Mortality and host response aberrations associated with transient and persistent acute kidney injury in critically ill patients with sepsis: A prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun 8;46:1576–89.