

## 集中治療における初期輸液の方向軸を明確にする：世界的コホート研究

### Fluid challenge in Intensive Care: a worldwide global inception cohort study. The FENICE II study

Maurizio Cecconi<sup>1,2</sup>, Elie Azoulay<sup>3</sup>, Michelle Chew<sup>4</sup>, Katia Donadello<sup>5,6</sup>, Ignacio Martin Loeches<sup>7</sup>, Jan de Waele<sup>8</sup>, Lennie Derde<sup>1</sup>, Marlies Ostermann<sup>2</sup>, Michael Darmon<sup>3</sup>, Daniel De Backer<sup>4</sup>, Xavier Monnet<sup>5</sup>, JeanLouis Teboul<sup>6</sup>, Antonio Messina<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital – Rozzano (Milano), Italy

<sup>2</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, MI, Italy

<sup>3</sup>Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Service de Médecine Intensive et Réanimation, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; ECSTRA Team, Biostatistics and Clinical Epidemiology, Center of Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris Diderot Sorbonne University, Paris, France.

<sup>4</sup>Department of Anaesthesia and Intensive Care, Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Sweden

<sup>5</sup>Department of Surgery, Dentistry, Gynaecology and Paediatrics, University of Verona, 37129 Verona, Italy

<sup>6</sup>Anaesthesia and Intensiva Care B, AOUI-University Hospital Integrated Trust of Verona, 37134 Verona, Italy

<sup>7</sup>Department of Intensive Care Medicine, Multidisciplinary Intensive Care Research Organization (MICRO), St James Hospital, Dublin 8., Ireland.

<sup>8</sup>Department of Critical Care Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

<sup>9</sup>Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

<sup>10</sup>Department of Critical Care & Nephrology, King's College London, Guy's & St Thomas' Hospital, London, SE1 7EH, UK.

<sup>11</sup>APHP, Service de médecine intensive et de réanimation, Hôpital Saint-Louis, 75010 Paris, France; Université de Paris, ECSTRA team, UMR 1153, Center of Epidemiology and Biostatistics, INSERM, Paris, France.

<sup>12</sup>Department of Intensive Care, CHIREC Hospitals, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

<sup>13</sup>AP-HP, Service de médecine intensive-réanimation, Hôpital de Bicêtre, DMU 4 CORREVE, Inserm

<sup>14</sup>Paris-Saclay Medical School, Paris-Saclay University, Le Kremlin-Bicêtre, France

要約.....	3
はじめに.....	4
方法.....	6
エンドポイント.....	7
統計解析.....	10
倫理的配慮と個人データ保護.....	11
データの所有権と管理.....	13
その他の考慮事項.....	14
参考文献.....	16

## 要約

タイトル	集中治療における初期輸液の方向軸を明確にする：世界的コホート研究
治験責任医師スポンサー	U.O. ANE1, IRCCS Istituto Clinico Humanitas – Rozzano (Milano) Italy. Principal Investigator: Prof. Maurizio Cecconi
研究コーディネーター	Dr. Antonio Messina
プロトコル識別番号	FENICE II
プロトコル・バージョン 日付	Version 1.0, 30/06/2023
背景と理論的根拠	輸液はショックを伴う重症患者の第一選択治療である。残念ながら、輸液療法を滴定するために採用されるモダリティ、量、およびターゲットは、現在の臨床診療では標準化されていない。
目的	FENICEII 試験の主な目的は、集中治療室(ICU)入室当初の輸液投与のモダリティをグローバルに説明し、院内死亡率に影響を与える可能性があるかどうかを評価することである。二次的な目的は、輸液チャレンジ投与のモダリティを説明し、変数の使用と機能的血行動態テストを評価してボラス注入をガイドすることである。
研究対象	ICU に入室し、48 時間以上滞在すると期待される成人患者 (≥18 歳) 全て。
研究デザインと研究期間	前向き世界多施設研究

## はじめに

輸液はショックにある重症患者の第一選択治療であり、その目的は静脈還流と一回拍出量(SV)を増加させ、結果として心拍出量(CO)と組織酸素供給(DO<sub>2</sub>)を増加させることにある[1-5]。輸液投与はまた、重症患者の治療において最も論争的となっている介入の1つでもある[6、7]。さらに議論されているのは、輸液投与に対する反応をどのように評価し、管理するかである[1-6]。敗血症または敗血症性ショックで血圧低下している患者に投与する最適な水分量はまだ議論されている。2016年の敗血症キャンペーン(SCC)ガイドライン(SSG)では、敗血症誘発性低灌流患者の初期蘇生に少なくとも30ml/kgの晶質液を投与することを強く推奨している[8]。これは、敗血症または敗血症性ショックの初期蘇生について異なる量を比較した前向き介入研究が不足していることから、SSGの2021年の更新では弱い推奨に格下げされた[9]。敗血症誘発性低灌流患者(平均死亡率14%)[10]および敗血症性ショック患者(平均死亡率42%)を対象とした別のランダム化比較試験[11]では、「制限的」輸液戦略は「リベラル」戦略に対して非劣性が示された。

生理学的観点から、輸液の目標はSVを増加させ、よってCOを増加させることであり、個々の患者で心機能のプラトーに達していない場合(体液反応状態)にのみ投与すべきである。輸液チャレンジ(FC)は、輸液に反応してCOを増加させる患者を特定する目的で、一定量の輸液剤を投与することからなる診断テストである[3、12、13]。いくつかのベッドサイドの臨床徴候、末梢動脈圧や静的な容量指数はFCの影響の予測には不十分である。一方ベッドサイドで行う機能的血行動態試験はFCに対する反応を予測することができる。これは、心機能や心肺相互作用に影響を与える操作で構成され、その後の血行動態反応は、その程度は体液応答者と非応答者の間で異なる[14-16]。

体液の反応性を評価するための機能的血行動態試験と、輸液をカスタマイズするためのFCの組み合わせを使用して、体液過負荷のリスクを減らすことができます。注目すべきことに、敗血症患者に投与される体液の総量の少なくとも30%は、隠れた意図しないクリーブ量に関連している可能性があります[17](すなわち、血行動態の機能評価によって推進されない体液投与)。実際、累積103,098日間に14,654人の患者を対象とした最近の後向研究では維持と補充の液体が1日の平均総体液量の24.7%を占め、蘇生液(6.5%)をはるかに

上回り、ナトリウムと塩化物の最も重要な供給源であることが示されました。流体クリープは、なんと1日の平均総体液量の32.6%(中央値 645 mL(IQR 308-1039 mL))に達する[17]。

残念ながら、FCも機能的血行動態検査の使用も、現在の臨床診療では標準化されていない[18-21]。これは、欧州集中治療医学会(ESICM)が実施した2,213人の患者を対象とした大規模な観察研究であるFENICE研究によって確認された[19]。FENICE研究の最初の発表以来、ESICMは集中治療室(ICU)患者におけるエビデンスに基づく血行動態管理の教育と実施を改善するために、多くの活動を行ってきた。これらのプログラムは、生理学、血行動態のモニタリングと解釈、および体液療法に焦点を当てています。これらの取り組みにより、ベッドサイドでの機能的血行動態検査とFCの使用が改善され、ICUでの血行動態管理と輸液管理ポリシーに影響を与えた可能性がある。

#### ・研究課題

世界中のICU患者における輸液投与のモダリティは何か。輸液投与が臨床転帰にどのような影響を与えるか

#### ・目的

FENICE II研究の主な目的は、ICU患者の血行動態不安定性からの蘇生の急性期における輸液投与のモダリティを説明することである。

副次的な目的として、院内、ICU、30日間の死亡率、および主要臓器の機能障害を評価する。最後に、ICU患者に対するFCの指標とすべき変数(血液量減少症の臨床徴候、および血行動態モニタリングまたはエコー検査から得られた指標/画像を含む)と機能的血行動態検査を評価する。そしてFC投与方法(すなわち輸液剤の投与量、速度、種類)とベッドサイドでの輸液応答性のモダリティーを評価する。

## 方法

### ・登録と研究期間

研究施設登録は、2024年1月1日から12か月間である。

患者組入は、2025年1月1日から6か月の期間内の2週間(14日間)を選択する。

輸液投与のモダリティに関するデータ収集の研究期間は、ICU入室から最初の5日間(ICU1~5日目)とする。

### ・INPUT - 流体データ収集 - 定義

#### ・輸液チャレンジボラス投与(FC 検討中)

FCの定義は、血圧/血流/灌流変数に影響を与えると考えられる流体(晶質液、膠質液)のボラス投与とする。FCは30分以内に完了とする。可能な限り、輸液の正確な時刻を記録する。観察的研究であることから、FCの適応はICUの主治医が(ICUの慣例的な臨床診療により)ベッドサイドで決定するものである。

#### ・持続IV輸液投与(輸液維持またはその他の種類の溶液投与)

全体的な体液バランスを最適化するため、または電解質を管理する目的で行われるあらゆる形態の輸液(つまり、あらゆる種類の晶質液の連続注入)。(ml)

#### ・その他の点滴液

治療目的で選ばれて患者に投与されたあらゆる形態の液体(すなわち薬液、血糖調整、経静脈栄養など)。(ml)

#### ・血液製剤

赤血球または新鮮凍結血漿の投与。(ml)

#### ・その他の非IV摂取

治療目的で選ばれて患者に投与されたあらゆる形態の非IV摂取(すなわち栄養素、経口療法のために与えられた溶液)。

#### ・アウトプット

・尿量(ml)・出血量(ml)・胸腔や腹腔のドレナージ液(ml)・他の場所からの(推定)漏出量(ml)

### 毎日の水分バランス

- 最初の5日間の24時間毎の体液バランス(ml)

### 組入/除外基準

- **組入基準:**
- ICUに入院し、少なくとも48時間滞在する予定のすべての連続した成人(≥18歳)患者。
- **除外基準:**
- 手術後のICU予定入室患者
- 同意を拒否した患者
- 瀕死の患者(すなわち、24時間を超えて生存する可能性のない患者)

## エンドポイント

**主な目的:**主な目的は、ICU滞在の最初の5日間において、1)全体の体液バランス、2)投与する液体の種類、3)輸液投与のモダリティ(すなわちFCであるかFCでないか)等を考慮して、体液投与のモダリティを説明することである。

### 副次的目的:

- 副次的目的は、輸液投与特性と臨床転帰との関連を調査すること(詳細参照)
- 流体投与のさまざまなモダリティのそれぞれの割合に関連する可能性のある要因を評価すること
- ICU患者の大規模なコホートにおけるFC投与モダリティを特徴付けること

### 副次的臨床アウトカム

- 院内死亡率
- ICU死亡率
- 30日死亡率

○ 臓器のサポートなしで生きている日数(組入から 28 日までの日数のうちで、患者が生存し、心血管、呼吸、腎臓のサポートを必要としない期間。ICU 滞在中に死亡した患者は、これらのサポートの有無に関係なく、0 日とする)

○ 臓器機能障害:

•肺

○ ICU 入室中に人工呼吸器から離脱するまでの時間 [挿管/人工呼吸器の開始と抜管/人工呼吸器からの離脱までの日数。非侵襲的人工呼吸器(少なくとも 48 時間維持)を含む]。

○ 1 日目から 28 日目までのうちの人工呼吸器サポートフリーデー。機械的換気サポートの停止は、連続して 24 時間以上完全に中断した場合をいう。

○ 人工呼吸器関連肺炎(VAP)の累積発生率(患者あたりの VAP の数)および率(1000 日人工呼吸あたりの VAP の数)[22]。

•心臓

○ ICU 入室中の昇圧剤サポートの停止までの時間 (組入から昇圧剤サポートの完全な停止までの時間数 (少なくとも 24 時間連続して完全に中断すると定義)。

○ ICU 入室 1 日目から 28 日目までの昇圧薬サポートなしの日。昇圧薬のサポートの停止とは、24 時間以上連続して完全に中断された場合。

○ 強心薬サポートフリーデー

•腎臓

○ ICU 滞在中の腎代替療法の中止までの時間[腎代替療法の開始から腎代替療法からの完全な離脱までの日数(連続的腎代替療法の場合は少なくとも 48 時間、間欠的腎代替療法の場合は 5 日の不使用)。

○ ICU 入室 1 日目から 28 日目までの腎代替療法サポートのない日数。腎代替サポートの停止は、連続的腎代替療法の場合は少なくとも 48 時間、間欠的腎代替療法の場合は 5 日の不使用

○ クレアチニンベースの KDIGO ステージの変動 (時間枠:ICU 入室後 7 日)。腎機能は、急性腎障害の「de novo」または「悪化」を評価するために、割り付け後 7 日目まで KDIGO

病期分類システムに従って評価する。慢性腎代替療法を受けている患者は、このエンドポイントを満たさない

•Sequential organ failure assessment (SOFA) スコアの変動 (時間枠:7 日)

Sequential organ failure assessment (SOFA) スコアは、観察された最大値を ICU 入室日、2、3、4、5、および 7 日目 (または、ICU の退出か死亡が 7 日目より前に発生した場合はその日まで) 臨床的なデータを使用して計算される。個々の臓器機能障害値が利用できない場合(つまり、心血管、呼吸器、腎臓など)、以前の値が異常でない限り、ゼロと見なされます (以前の値が異常だった場合は、それと同じ臓器スコアと見なされます)。鎮静/侵襲的人工呼吸下での神経学的スコアは、鎮静/挿管の直前に観察されたもので計算されます。

二次的な機能的アウトカム

- 蘇生液の量 (時間枠:5 日目まで)。組入から最大 5 日間に蘇生目的で投与された輸液の量
  - 輸液の種類
  - 輸液投与のモダリティ
- 正味体液収支 (時間枠:5 日目まで)。
- キャピラリー補充時間 (CRT) の推移 (時間枠:5 日目まで - 最悪値)
- 乳酸レベルの推移 (時間枠:5 日目まで - 最悪値)
- 中心静脈圧の推移 (時間枠:5 日目まで-最高値と最低値)
- 中心静脈酸素飽和度の推移 (時間枠:5 日目まで - 最悪値)
- 中心静脈と動脈の二酸化炭素較差の進展 (時間枠:5 日目まで - 最悪値)

## 統計解析

データは、中央値および四分位範囲(IQR)または数とパーセンテージとして記述される。カテゴリ変数は、フィッシャーの正確確率検定と連続変数をノンパラメトリック Wilcoxon 検定、Mann-Whitney 検定、または Kruskal-Wallis 検定を使用して比較する。

投与された輸液量を評価する方法として、group-based trajectory modeling (GBTM) を使用して、同様のパターンの患者のクラスターを特定する。GBTM は、特定の変数について、時間の経過とともに変化する同様のパターンをたどる個人の個別のサブグループを識別するために使用されるセミパラメトリック手法である[23]。そのために、縦断的データのコンテキストで k-means アルゴリズムを実装する R ソフトウェア「kml」パッケージを使用する[24]。簡単に言うと、1 日目から 3 日目まで毎日受けた体液の縦方向の変化が評価される。死亡や ICU 退出などの時間依存の競合イベントによる所見の誤解を避けるために、この分析は、3 日目に生存していてまだ ICU にいる患者に対して実行される。クラスターの最適数は、Calinski & Harabasz 基準 [25] を用いて評価される。

輸液投与戦略の影響を評価する方法として、特定された輸液投与のクラスターを含む院内死亡率に関連する要因は、院内死亡率が関心のあるイベントとなる混合ロジスティック回帰を使用して評価される。関心のある変数は、単変量解析における関連性と統計的有意性に従って選択される。条件付きステップワイズ回帰を使用し、0.2 をモデルへの入力の臨界 P 値とし、0.1 を除外の P 値として使用する。血行動態の不安定性に関連すると特定されたクラスターと関連する変数に優先的にモデルを当てはめる。最後に、中心効果は切片に対するランダム効果として含まれる。中心効果が特定された場合は、中心特性に沿った二次分析が実行される。説明変数間の交互作用と相関関係がチェックされる。対数線形性が確認されない連続変数は、中央値または IQR に従ってカテゴリ変数に変換される。

副次的アウトカム、特に 30 日死亡率については、非昇圧薬使用生存日数、非人工呼吸器使用生存日数または非腎代替療法使用生存日数を生存分析を使用して評価する。

すべての検定は両側検定であり、p 値 0.05 未満を統計的に有意であると見なす。分析は R ソフトウェア バージョン 3.4.4 (<https://www.r-project.org>) を使用する。

#### ・サンプルサイズ

FENICE 試験の結果を考慮し、10,000 人の患者と 15,000 件の FC[各センター最大患者数 30 人および最低 300 センター]を登録する予定である。登録される予定の患者数は、現在の臨床診療と臨床転帰への潜在的な影響を評価することを目的として、ICU 患者における輸液の使用に関する以前の同様の大規模な観察試験と一致している。

#### ・データ補完

主な結果変数に対してデータ補完は行わない。病院から生きて退院し、リハビリテーション病棟または緩和ケア病棟に入院していない、および/または追跡できなくなった患者は、30 日目まで生存し、臓器のサポートから解放されていると見なす。毎日の体液量の情報が得られなかった場合は、1 日おきに利用可能な場合にのみ補完され、その場合は平均化されます。

#### ・感度分析

輸液投与戦略の影響を評価するために、高塩化物濃度の輸液のみを考慮した輸液量と低張輸液剤の影響を評価するために、メイン分析と同じ方法を使用して 3 つの専用分析を実行する。

### 倫理的配慮と個人データ保護

#### ・患者の保護

研究責任者は、この研究がヘルシンキ宣言または国の法律および規制のいずれかに同意して実施されることを保証する。プロトコルは作成されており、研究は Good Clinical Practice のガイドラインに従って実施される。プロトコルとその付属書は、管轄の第三者倫理委員会(「IEC」)によるレビューと承認の対象となる。

#### ・被験者の識別

対象者を特定するすべての記録は機密保持されなければならない、適用される法律および/または規制で許可されている範囲で、公にされてはならない。患者の名前は、データセンターから問い合わせることも、記録することもない。研究に登録された患者には連続

した識別番号が自動的に付与される。この番号は患者を識別するものであり、すべての症例報告フォームに記載する必要がある。識別エラーを避けるために、患者のイニシャルと生年月日も症例報告フォームに記録する。

臨床試験に関連するすべての患者情報または文書は、許可可能な範囲で、情報または文書とともに提供されるかどうかにかかわらず、任意の場所に保管されている「キー」を介して、患者の機密性の高い個人データを含むと見なす必要があるため、適用されるデータ保護(「プライバシー」)規制の規定の対象となる。このような規制に違反すると、行政処分や刑事処分を受ける可能性がある。

特に、そのような規制に従って作成された情報シートと、そのようなデータの処理に対する患者の同意を証明するためのフォームは、患者に渡すインフォームドコンセントに添付する必要があります。このような情報は、(i)患者の個人データの所有者(「titolare」)および処理者(所有者によって任命された「responsabile」)の役割(患者を直接特定しない場合も)、および個人データの収集と処理の目的(医療および科学研究に関係しようがしまいが)を特定する必要があります。(ii) 情報に関与する人々、特に第三者が関与する場合、コミュニケーションのフローを適切に記載し、(iii)そのような処理に対する患者の事前かつ具体的な同意を求める必要がある。

患者情報または文書は「匿名」と見なされる場合があり、患者の識別を可能にするキーが一切入手できなくなった場合にのみ、プライバシー規制の対象にはなりません。

したがって、患者データが第三者に提供され、自律的に処理される可能性がある場合、または生物学的サンプル/材料が採取され、将来の研究目的で保持される場合は、研究で考慮された病理学に関連しているかどうかにかかわらず、特別な注意を払う(それに応じて情報/同意資料も改変される)必要がある。

#### ・インフォームドコンセント

すべての患者には、研究の目的が通知される。患者データの厳格な機密性について通知されるが、彼らの医療記録は研究目的のために治療医以外の許可された個人によってレビューされる可能性がある。

参加は自発的であり、患者はいつでもプロトコルへの参加を拒否することが許されていることが強調される。このことが患者のその後の治療を損なうことはない。研究が後向き研究であることから、患者自身からの同意を得ることができない場合を除いて、文書化されたインフォームドコンセントは研究に含まれるすべての患者について取得する必要がある。これは、国および地域の規制要件に従って行う必要がある。

欧州連合加盟国の場合、インフォームドコンセント手順は、Good Clinical Practice に関する ICH ガイドラインに準拠している必要がある。これは、「書面によるインフォームドコンセントフォームは、患者または患者の法的に受け入れられる代理人によって署名され、個々に日付を記入されるべきである」ことを意味します。

#### ・利益相反

この研究と利益相反(特許の所有権、ロイヤリティ、または所属機関が許容する最低限を超える金銭的利益など)を持つ研究者および/または研究スタッフは、利益相反の性質を完全に開示する必要がある。

### データの所有権と管理

Good Clinical Practice に関する ICH ガイドラインによると、研究のスポンサー(研究参加施設、研究者または雇用契約または Humanitas (病院) と協力関係の契約に基づいてスポンサーとして参画する研究コーディネーター)は、そこから得られたデータの所有者となる。研究に参加するすべてのセンターと研究者は、そのような状況を認識し、機関の事前の明示的な同意なしに情報やデータを漏洩しないように求められる必要がある。

#### ・データ収集とデータ管理のためのフォームと手順

データ収集は科学的な目的にかなう必要がある。データは参加センターで生成され、研究管理ソフトウェア RedCap(Research Electronic Data Capture)を使用して ICH のサーバー上の Web アプリケーションを介して記録される[26、27]。REDCap は、調査研究のためのデータ収集をサポートするように設計された安全な Web ベースのソフトウェアプラットフォームであり、1)検証済みのデータキャプチャのための直感的に使えるインターフェース、2)データ操作とデータ取り出し手順を追跡するための監査証跡、3)一般的な統計パッケージへの

シームレスなデータダウンロードのための自動化されたエクスポート手順、4)データ統合と外部ソースとの相互運用性のための手順、を提供する。データは、EU GDPR を含むデータ保護適用法に準拠するために、別の文書に記載されている通りコーディング手順を使用し、のみ e-CRF に記録される。患者の姓名、生年月日を記録したコーディングキーは、被験者のスクリーニングおよび登録ログとともにローカルサイトファイルにのみ記録される。医療機関が研究に参加する場合、許可されたユーザーごとに RedCap プラットフォームにアカウントが作成される。

データは、暗号化されたデータ接続(HTTPS)を使用してアップロードされ、Web ブラウザまたはモバイルアプリを通して、暗号化されたデータベースに保存される。仮名化されたデータ分析を確実にするために、各患者には固有の被験者 ID(患者識別番号)が割り当てられる。RedCap は、オンラインデータベースを構築および管理するための安全な Web アプリケーションである。階層的で役割に基づく閲覧権コンセプトを使用することで、データへの不正アクセスが防止される。RedCap へのアクセスは、当プロトコルで概説されている手順に従って、参加センターのデータ収集スタッフにのみ許可されます。これらの人々には守秘義務が課せられる。研究責任者とモニタリングチームは、適切かつ正確な臨床報告書フォームを維持する。

電子データバンクのコピーは ICH のデータベースに保存され、運営委員会が使用するために 5 年間保存される。データは、主任研究者およびヒューマンタス研究病院の所有物として残る。

### その他の考慮事項

#### ・状況

この研究は 2025 年 1 月 1 日に開始される予定で、患者の登録は 6 か月以内に完了する予定である。

#### ・参加者への金銭的報酬

参加者への金銭的補償はない。

#### ・出版方針

FENICE II 試験は [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) に登録し、研究終了後は結果の如何によらず査読付き医学雑誌に投稿する。私たちは、調査されたすべての患者の説明責任を含む CONSORT ステートメントを順守する。運営委員会は、バンクーバー定義に従って、個々の関与に応じてオーサーシップを付与する。著者のリストは次のとおりです。M Cecconi (主任研究者) は、研究の実施とデータ処理の責任を持つ。ICH-GCP との合意により、主任研究者は、研究に関する年次報告書を作成し、結果に関係なくこの研究から生成されたすべてのデータを公開することに同意する。主任研究者は、データが適切に報告され、研究結果が責任を持って広められるようにします。主任研究者は科学出版物や学会・研究会などでの発表によるデータの普及とコミュニケーション、および多施設研究への参加の責任を負い、また匿名化されたデータの統計分析に従う。論文は、統合した形式でのみ行う。個々の患者に関する情報は公開または共有しない。M Cecconi が筆頭著者になる。A Messina と M Cecconi が原稿の執筆の責任者となり、また参加施設の登録を調整する。A Messina が最後の著者となり、運営委員会の他のメンバーが 2 番以降の著者になる。センターコーディネーターと施設研究者は、研究施設ごとの組入れ患者数、全体的な貢献度および研究施設の応募に応じて、著者またはグループ著者(「FENICE II 研究グループ」)として表示される。

## 参考文献

1. Myburgh JA, Mythen MG: **Resuscitation fluids**. *The New England journal of medicine* 2013, **369**(13):1243-1251.
2. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL *et al*: **Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine**. *Intensive care medicine* 2014, **40**(12):1795-1815.
3. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A: **What is a fluid challenge?** *Current opinion in critical care* 2011, **17**(3):290-295.
4. Magder S: **Fluid status and fluid responsiveness**. *Current opinion in critical care* 2010, **16**(4):289-296.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012**. *Intensive care medicine* 2013, **39**(2):165-228.
6. Messina A, Bakker J, Chew M, De Backer D, Hamzaoui O, Hernandez G, Myatra SN, Monnet X, Ostermann M, Pinsky M *et al*: **Pathophysiology of fluid administration in critically ill patients**. *Intensive Care Med* 2022, **10**(1):46.
7. De Backer D, Cecconi M, Chew MS, Hajjar L, Monnet X, Ospina-Tascon GA, Ostermann M, Pinsky MR, Vincent JL: **A plea for personalization of the hemodynamic management of septic shock**. *Critical care* 2022, **26**(1):372.
8. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME *et al*: **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016**. *Intensive care medicine* 2017, **43**(3):304-377.
9. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, McIntyre L, Ostermann M, Prescott HC *et al*: **Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021**. *Intensive care medicine* 2021, **47**(11):1181-1247.
10. National Heart L, Blood Institute P, Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials N, Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, Brown SM, Exline MC, Ginde AA, Gong MN *et al*: **Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension**. *The New England journal of medicine* 2023.
11. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, Jakob SM, Cecconi M, Nalos M, Ostermann M *et al*: **Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock**. *The New England journal of medicine* 2022, **386**(26):2459-2470.
12. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: **Hemodynamic parameters to guide fluid therapy**. *Annals of intensive care* 2011, **1**(1):1.
13. Monnet X, Marik PE, Teboul JL: **Prediction of fluid responsiveness: an update**. *Annals of intensive care* 2016, **6**(1):111.
14. Hadian M, Pinsky MR: **Functional hemodynamic monitoring**. *Current opinion in critical care* 2007, **13**(3):318-323.
15. Pinsky MR: **Functional hemodynamic monitoring**. *Crit Care Clin* 2015, **31**(1):89-111.

16. Pinsky MR, Payen D: **Functional hemodynamic monitoring.** *Critical care* 2005, **9(6):566572.**
17. Van Regenmortel N, Verbrugge W, Roelant E, Van den Wyngaert T, Jorens PG: **Maintenance fluid therapy and fluid creep impose more significant fluid, sodium, and chloride burdens than resuscitation fluids in critically ill patients: a retrospective study in a tertiary mixed ICU population.** *Intensive care medicine* 2018, **44(4):409-417.**
18. Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J, Investigators ST: **Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units.** *Critical care* 2010, **14(5):R185.**
19. Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S *et al*: **Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study.** *Intensive care medicine* 2015, **41(9):1529-1537.**
20. Messina A, Longhini F, Coppo C, Pagni A, Lungu R, Ronco C, Cattaneo MA, Dore S, Sotgiu G, Navalesi P: **Use of the Fluid Challenge in Critically Ill Adult Patients: A Systematic Review.** *Anesthesia and analgesia* 2017.
21. Messina A, Dell'Anna A, Baggiani M, Torrini F, Maresca GM, Bennett V, Saderi L, Sotgiu G, Antonelli M, Cecconi M: **Functional hemodynamic tests: a systematic review and a meta-analysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness.** *Critical care* 2019, **23(1):264.**
22. Papazian L, Klompas M, Luyt CE: **Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review.** *Intensive care medicine* 2020, **46(5):888-906.**
23. Nagin DS, Odgers CL: **Group-based trajectory modeling in clinical research.** *Annu Rev Clin Psychol* 2010, **6:109-138.**
24. Elsensohn MH, Klich A, Ecochard R, Bastard M, Genolini C, Etard JF, Gustin MP: **A graphical method to assess distribution assumption in group-based trajectory models.** *Stat Methods Med Res* 2016, **25(2):968-982.**
25. Genolini C, Pingault JB, Driss T, Cote S, Tremblay RE, Vitaro F, Arnaud C, Falissard B: **KmL3D: a non-parametric algorithm for clustering joint trajectories.** *Comput Methods Programs Biomed* 2013, **109(1):104-111.**
26. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG: **Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support.** *J Biomed Inform* 2009, **42(2):377381.**
27. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J *et al*: **The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners.** *J Biomed Inform* 2019, **95:103208.**