

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2024

The Japanese Critical Care Nutrition Guideline 2024

(著者 44 名の氏名)

要約:

重症患者に対する栄養療法は一定の潮流を形成すると同時に、新たなエビデンスの蓄積により日々進化している。本ガイドラインは日本集中治療医学会が作成し、以前のガイドライン 2016 から改訂した、日本独自で最新の重症患者の栄養療法ガイドライン 2024 (Japanese Critical Care Nutrition Guideline 2024, JCCNG2024) である。本ガイドラインの英語版は、日本語版の内容をもとに作成された。集中治療室に入室する、または集中治療を必要とする小児および成人の予後改善のために、医療従事者が疾患の種類にかかわらず栄養療法を理解し提供することを目的として作成された。想定ユーザーは、栄養療法に精通していない医療従事者も含め、集中治療に携わるすべての医療従事者である。免疫調整療法、特殊な病態に対する栄養療法、および小児に対する栄養療法を含めて、37 のクリニカルクエスチョンと 24 の推奨を作成した。本ガイドラインは、集中治療、救急、外科、内科、小児科、麻酔科を専門とする医師、看護師、栄養士、薬剤師、理学療法士など、栄養療法と集中治療に関連するさまざまな職種の専門家により、GRADE システムに従って作成された。GRADE に基づく勧告、Good Practice Statements、Future Research Question、Background Questions に対する回答はすべて、修正デルファイ法を用いたコンセンサスによって最終決定された。成人では 48 時間以内の早期経腸栄養とプレバイオティクス/シンバイオティクス投与が強い推奨に、栄養プロトコルの使用、経静脈栄養より経腸栄養、標準を超えるタンパク質量投与、幽門後経腸栄養、持続的経腸栄養、 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養、プロバイオティクス投与および間接熱量測定の使用が弱い推奨にあげられた。また小児では 48 時間以内の早期経腸栄養、間欠的経腸栄養および高濃度人工乳が弱い推奨となった。栄養アセスメントは成人、小児両者において Good Practice Statements とした。JCCNG2024 は、日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会を中心に、さまざまな学会やセミナーでの教育活動により普及される予定である。重症患者の栄養療法に関する研究が世界で継続的に報告されることを考慮し、4~6 年後に改訂する予定である。本ガイドラインが重症患者の臨床や今後の研究に活用されることを期待する。

Key Words

① ICU, ②nutrition, ③critical illness, ④guideline

(著者 44 名の所属先)

1.はじめに

重症患者は疾患と病態のみならず、治療、ICU ケア、物理的および精神的な制限など多くの要因により、重大な栄養障害のリスクを抱える¹⁾。多くの場合患者自身で経口摂取ができないため、医療従事者は栄養療法を設計し提供する必要がある。不適切な栄養療法は栄養障害を助長し患者の予後を悪化させる危険があり²⁾、エビデンスに基づいた急性期栄養療法の提示は臨床現場において必要とされてきた。日本でも 2016 年に本ガイドラインの前身となる重症患者の栄養療法ガイドラインが作成されている³⁾。

国際的には The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) および American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) が、臨床プラクティスおよび研究を推進することを目的として、重症患者の栄養療法ガイドラインをそれぞれ発刊している^{4,5)}。しかしこれらのガイドライン間で推奨が異なるものが複数存在し、また国際的に吟味されたガイドラインが各国の臨床栄養の実状や課題に見合わない場合がある^{6,7)}。そして ICU 患者の heterogeneity は非常に大きく⁸⁾、ガイドラインの解釈と臨床応用を慎重に行えるよう、作成者と読者双方の配慮が必要である。日本では保険診療の早期栄養介入管理加算が本ガイドラインに準拠した栄養療法を実施することを求めており、それに見合う推奨を提示できるよう努めて作成する必要があった。

さらに昨今の集中治療において、死亡率や人工呼吸期間のみならず、Post-Intensive Care Syndrome (PICS) と呼ばれる長期予後や身体障害に目を向けるべきことが提言されている⁹⁾。栄養の目的の 1 つに身体の恒常性維持があるように、栄養療法のアウトカムとしても身体機能や筋肉量を評価すべきであり¹⁰⁾、採用する RCT はふえてきている¹¹⁾。本ガイドラインは身体アウトカムを主要アウトカムに添えた点で、これまでになかった最新の要約による推奨を提示する。

また本ガイドラインは前版³⁾ではできなかった、Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system を導入した。多職種から成るエキスパートにより、最新の systematic review と meta-analysis に基づいて臨床に必要な 37 のクリニカルクエスチョンに回答を作成した。以上の取り組みは現行の国際ガイドライン^{4,5)}とも差別化することができる。本ガイドラインの目的は、最新の栄養療法のエビデンスを新しい観点から要約し、日常の臨床プラクティスの指針とすることである。

- 1) Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, et al. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017;41:744-58.
- 2) van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care* 2019;23:368.
- 3) The Committee on Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients JSOICM. Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients. *J Jpn Soc Intensive Care Med* 2016;23:47.
- 4) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671-89.
- 5) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:12-41.
- 6) Yatabe T, Egi M, Sakaguchi M, et al. Influence of Nutritional Management and Rehabilitation

on Physical Outcome in Japanese Intensive Care Unit Patients: A Multicenter Observational Study. *Ann Nutr Metab* 2019;74:35–43.

- 7) Nakamura K, Liu K, Katsukawa H, et al. Nutrition therapy in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic: Findings from the ISIIC point prevalence study. *Clin Nutr* 2021;41:2947–54.
- 8) Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery. *Crit Care* 2017;21:316.
- 9) Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012;40:502–9.
- 10) Davies TW, van Gassel RJJ, van de Poll M, et al. Core outcome measures for clinical effectiveness trials of nutritional and metabolic interventions in critical illness: an international modified Delphi consensus study evaluation (CONCISE). *Crit Care* 2022;26:240.
- 11) Davies TW, Kelly E, van Gassel RJJ, et al. A systematic review and meta-analysis of the clinimetric properties of the core outcome measurement instruments for clinical effectiveness trials of nutritional and metabolic interventions in critical illness (CONCISE). *Crit Care* 2023;27:450.

2. ガイドライン作成の方法

2.1 基本理念と概要

2.1.1. 名称とガイドライン全体の目的

本ガイドラインの名称は日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2024 (英語名称: Japanese Critical Care Nutrition Guideline, JCCNG 2024) とした。本ガイドラインは、重症患者の死亡率の減少、集中治療室入室期間の短縮、人工呼吸器使用期間の短縮、合併症の減少、身体機能の改善などを旨とした栄養療法の理解を深め、その実施を支援する目的で作成された。

2.1.2. 対象とする患者集団と利用者

原疾患によらず、集中治療室での治療を必要とする、あるいはそれに準じた集中治療を必要とする小児および成人を本ガイドラインの対象集団とした。ガイドライン利用者は栄養療法に精通していないあらゆる医療従事者を想定した。

2.1.3. 既存のガイドラインとの関係

重症患者の栄養療法に関する国際ガイドラインとして、ASPEN および ESPEN からガイドラインが公開されているが^{1,2)}、それらガイドラインにおいて未だに扱われていない重要臨床疑問は数多い。また、国や地域ごとの医療制度の違いから実行可能性等が異なる栄養療法も存在する。したがって、アジア地域である日本より GRADE アプローチを用いた栄養療法の国際ガイドラインを発信することは重要であると考えられた。本ガイドラインでは免疫調整療法、特殊病態や小児における栄養療法などもカバーした 37 の臨床疑問と 24 の推奨を提示したが、これらは治療方針を制限するものではなく、個々の患者にはそれぞれの状況に応じた治療が提供されるべきと考えられる。

2.1.4. 組織構成と役割

本ガイドラインは GRADE システムに準拠し、クリニカルクエスチョン (Clinical question [CQ]) の立案、システマティックレビューによるエビデンスの検索・収集・統合とエビデンスの確実性評価、推奨策定の工程を経て作成した。本ガイドライン作成にあたり、統括委員会、ワーキンググループ、システマティックレビューチーム、アカデミック推進班が設置され、栄養療法に関わる多職種の専門家 (集中治療科、救急科、外科、内科、小児科、麻酔科など複数診療科の専門医、看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士など) が参加した。

統括委員会 (日本版重症患者の栄養療法ガイドライン検討委員会) は、日本集中治療医学会の承認を受け学会委員会として設立され、スコープ、CQ、推奨の作成および決定を行った。ワーキンググループは公募あるいは指名によって集まった日本集中治療医学会学会員および統括委員会委員の兼任によって構成され、CQ の作成支援、システマティックレビューの先導、推奨文案の作成を行った。システマティックレビューチームは公募によって集まった日本集中治療医学会学会員によって構成され、システマティックレビューを実施した。アカデミック推進班は統括委員会から指名された医師・看護師により構成され、GRADE アプローチの解説、学術資料の作成などを通して、中立の立場から各班・チームの作業を支援した。

2.1.5. 質と透明性の確保

ガイドラインの草案完成後は AGREE II を用いて外部評価者による査読が実施され、指摘された各種意見には対応を検討し、本ガイドラインに反映した。また、統括委員会委員による相互査読とパブリックコメントの募集を実施し、寄せられた各種意見への対応を検討し、本ガイドラインに反映

した。作成の工程はガイドライン作成に関わるメンバーに公開され、統括委員会はすべて公開にて開催された。

2.1.6. ガイドラインの普及と改訂

ガイドラインの普及に関しては、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン検討委員会を中心とした各種学術集会やセミナーにおける啓発活動を通して実施し、またガイドラインの内容を包括したアプリの開発・普及を行う方針とした。また、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン検討委員会によって、ガイドライン使用率のアンケート調査などを実施し、モニタリングを行う予定としている。

重症患者に対する栄養療法に関する新たな研究が、世界中から継続的に発表されている現状を踏まえ、4 から 6 年後に改訂する予定としている。改訂前に重要な知見が公表され至急改訂の必要性が生じた場合には、統括委員会にて審議の上、改訂を行う。

2.1.7. ガイドライン適用における促進・阻害要因

現在日本では診療報酬制度において「早期栄養介入管理加算」や「周術期栄養管理実施加算」が導入されており、多くの施設において重症患者の栄養が注目されている。これは、本ガイドラインが臨床現場における適用を促進させる因子であると考えられる。一方、医療機関に勤務する管理栄養士の不足が本ガイドラインの各種推奨の臨床適用阻害につながる可能性もあり、共に栄養管理を行う管理栄養士の全国的な配置も取りくむべき課題である。

2.1.8. 利益相反と資金

統括委員会、ワーキンググループ、システマティックレビューチーム、アカデミック推進班のメンバーは、日本医学会 COI 管理ガイドラインに準拠し、経済的 COI と学術的 COI の申告を行った。また、本ガイドラインは日本集中治療医学会の資金によって作成されたが、同医学会の意向や利益は反映されていない。また、作成に関わるメンバーは一切の報酬を受けていない。

2.2. ガイドライン作成の手順

2.2.1 作成の基本方針

『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020』に則って³⁾、CQ ごとにシステマティックレビューを行い、その結果に基づいて推奨を決定することを基本方針とした。各 CQ において、システマティックレビューで得られた益と害のバランスを評価したうえで、患者の希望や状態、医療経済、社会状況等を考慮して推奨の最終判断を行った。

2.2.2. CQ の立案と分類

重症患者に対する標準的な栄養療法の実施を支援できるよう、栄養療法の基礎的知識を包括した上で、CQ の立案をおこなった。CQ 立案の原則として(1)質の高いエビデンスがあるかは問わず、臨床上の重要課題を CQ として提示する、(2)公開済みの国際ガイドラインで扱われた CQ の中で、新たにエビデンスの検索・収集・統合が必要であると考えられた CQ を採用する、(3)CQ は質問形式として、フォアグラウンドクエスチョン(Foreground question, FQ)であれば PICO[Patients (対象患者); Intervention (評価する介入); Control (対照); Outcome (評価項目)]として提示することとした。

CQ は、情報提示を目的としたバックグラウンドクエスチョン(background question, BQ)と推奨策定を行う FQ に分類した(Table 1)。FQ における推奨は、システマティックレビューを実施して得ら

れたエビデンスを基に推奨を出す GRADE 推奨と、介入による有益性がその有害性を上回ることが極めて常識的で、ランダム化比較試験 (Randomized controlled trial, RCT) が倫理的に実施不可能であり、かつ強い推奨を出すべきと委員会が判断したグッドプラクティスステートメント (good practice statement, GPS) に分類した。十分なエビデンスが得られなかった FQ はフューチャーリサーチクエスチョン (future research question, FRQ) とし、推奨は行わなかった。

Table 1. Clinical Question の分類

バックグラウンドクエスチョン (Background question, BQ)		標準的な知識の提示・情報提供を行い、推奨は提示しない。
フォアグラウンドクエスチョン (Foreground question, FQ)	GRADE 推奨	GRADE システムに則ってシステマティックレビューを行い、得られたエビデンスをもとに提示された推奨。
	グッドプラクティスステートメント (good practice statement, GPS)	介入による有益性がその有害性を上回ることが極めて常識的で、ランダム化比較試験が倫理的に実施不可能であり、かつ強い推奨を出すべきと委員会が判断した推奨。
	フューチャーリサーチクエスチョン (future research question, FRQ)	重要課題だが推奨作成に十分なエビデンスがないため、推奨は提示しない。

GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

CQ は 4 つのワーキンググループ (WG1. 栄養療法の一般的戦略, WG2. 栄養療法における特定の栄養素, WG3. 栄養モニタリングと特定の病態, WG4. 小児の栄養療法) に分類され、それぞれのワーキンググループが原案を作成した後、統括委員会の承認を経て確定した。FQ においては PICO も同様の手順で確定した。なお、PICO の Outcome は原則すべての FQ において統一する方針とし、採用する Outcome とその重要度を統括委員会の総意にて決定した (Table 2)。

Table 2. ガイドラインで採用した基本アウトカム

Outcome 番号	Outcome の内容	益か害か	重要度
O1	死亡率	益	9
O2	ICU 滞在期間	益	8
O3	人工呼吸期間	益	8
O4	感染症合併症	害	8
O5	退院時または以降退院後 1 年までの身体機能評価 (ADL, QOL, BI, FIM, 筋力, SPPB, 6 分間歩行距離, SF-36/8, EQ5D5L など)	益	8

O6	入院期間中または退院後の筋肉量変化(身体計測法, エコー, CT, 体組成計を用いた評価など)	益	7
O7	すべての有害事象	害	7

ADL, Activities of Daily Living; QOL, Quality of Life; BI, Barthel Index; FIM, Functional Independence Measure; SPPB, Short Physical Performance Battery; SF-36/8, MOS 36/8-Item Short-Form Health Survey; EQ5D5L, EuroQol-5Dimensions-5Level

BQ に分類された CQ に対する回答は、情報提供という形で作成された。公開されている国際ガイドライン、システマティックレビュー、学術団体からの提言などを参考にして、各ワーキンググループが作成した。FQ に対する GPS は各ワーキンググループが作成し、GRADE 推奨は以下のシステマティックレビューによるエビデンスの検索・収集・統合とエビデンスの確実性の評価を経て作成された。

2.2.3. 文献検索

システマティックレビューにおける文献検索は、CENTRAL, PubMed, 医学中央雑誌から検索を行った。2023 年 4 月に検索を行い、検索期間は検索日まですべてとした。検索式は、システマティックレビューチームが Medical Subject Headings (MeSH) terms と自由検索語を用いて作成し、ワーキンググループが確認した。対象論文は RCT に限定し、言語は英語か日本語とし、文献検索式は事前に特定した重要論文を含むことを確認したうえで最終決定した。各データベースの文献検索実施日と検索された論文数を記録し、文献情報を取得した。

検索された文献を重複除去した後、2 名以上のシステマティックレビューチームが一次スクリーニングを実施した。Rayyan (<https://rayyan.qcri.org/welcome>) を用いたタイトルと抄録から、PICO と合致した文献が選別された。

選別された文献を対象に、2 名以上のシステマティックレビューチームが二次スクリーニングを実施した。論文のフルテキストを入手し、研究デザインおよび PICO が合致する論文を対象論文として確定した。意見の不一致がある場合は、3 人目のメンバーあるいはワーキンググループメンバーによるレビューと議論が行われた。除外した論文については理由を記録し、PRISMA フローダイアグラムでプロセスをまとめた。

2.2.4. データ抽出とバイアスリスクの評価

データ抽出は、標準化したデータ抽出フォームを用いて 2 名以上のシステマティックレビューチームにより行った。研究ごとに研究デザイン、研究対象者参入基準、除外基準、症例数、介入とコントロール、アウトカムを抽出し、著者への問い合わせは行わなかった。

バイアスリスクの評価は、2 名以上のシステマティックレビューチームにより行った。研究・アウトカムごとに、RoB 2.0 の手法に則って 5 つのドメインごとのバイアスリスクを評価した。バイアスの潜在性の程度は、high, low, または unclear と判断し、high と判断された場合はその理由も記載した。バイアスリスクの評価は risk of bias 表にまとめた。

2.2.5. メタアナリシスとエビデンスの確実性の評価

Revman 5 を用いて抽出されたアウトカムデータのメタアナリシスを行った。また、各アウトカムにおいて、メタアナリシスの結果を包括したエビデンスの確実性 (Certainty of Evidence, CoE) の評価を、GRADE アプローチに基づいておこなった。すなわち、Risk of bias, 非直接性, 非一貫性,

不精確さ, 出版バイアス, その他の 6 項目を評価し, CoE を A から D で評価した。その結果は, ガイドライン作成ツール (GDT) オンラインソフト (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) を用いてエビデンスプロファイルとしてまとめた。CoE は高を基準とし, 評価項目に深刻な問題があった場合にダウングレードし, 高, 中, 低, 非常に低に分類した (Table 3)。

Table 3. エビデンスの確実性の定義

高	効果の推定値に強く確信がある
中	効果の推定値に中程度の確信がある
低	効果の推定値に対する確信は限定的である
非常に低	効果の推定値がほとんど確信できない

2.2.6. 推奨の策定と合意形成

システマティックレビューによって作成されたエビデンスプロファイルを基に, ワーキンググループが Evidence to Decision テーブル (EtD テーブル) を用いて GRADE 推奨を作成した。EtD テーブルでは効果のバランス, エビデンスの確実性, 価値観, 費用対効果, 必要資源量, 容認性, 実行可能性が評価され, 総合的な評価によって推奨, 弱い推奨, 弱い非推奨, 非推奨のいずれかが決定された。推奨文の推奨の強さとエビデンスの確実性は Table 4 の通りに表現した。推奨文のエビデンスの確実性は, 効果のバランスにおいてアウトカムが益あるいは害で一致している場合にはアウトカムの中で最も高いエビデンスの確実性を, 一致していない場合にはアウトカムの中で最も低いエビデンスの確実性を採用した。

Table 4. 推奨文における推奨の強さとエビデンスの確実性

推奨の強さ	
1	強い推奨・非推奨
2	弱い推奨・非推奨
エビデンスの確実性	
A	高
B	中
C	低
D	非常に低

これらの手順で作成された GRADE 推奨, GPS, BQ に対する回答は, 統括委員会の合意形成を経て確定した。合意形成には修正 Delphi 法を用い, 委員は各案に対し 1 から 9 点 (1 点: 同意できない, 9 点: 同意できる) を独立して投票した。投票は匿名で実施し, 該当する CQ に関連する COI のある委員および該当する CQ の推奨文作成に直接関与した委員は投票を棄権した。中央値 (Median) 7 点以上かつ見解不一致指数 (Disagreement Index, DI) 0.4 未満を合意形成基準とし, 非合意であった場合は担当ワーキンググループおよび担当の統括委員会委員により EtD と推奨文の改訂を行った。合意基準を満たすまで, 修正と投票を繰り返した。また, 合意形成に至った

ものの、投票時に委員より推奨に対する重大な意見が提出された場合、統括委員会で議論を行い総意にて修正を行った。CQ の微修正は統括委員会の総意の下で行った。

2.3. 用語説明

本ガイドラインでの用語を以下のように定義する。

栄養療法 (Nutrition therapy) : 病態の治療を目的として、経静脈栄養もしくは経腸栄養を実施し栄養素を投与すること。

栄養障害 (Nutritional disorder) : 栄養素の必要量と摂取量の不均衡(不足または過剰)により、身体組成の変化および機能低下が引き起こされた状態。

低栄養 (Malnutrition) : 身体にとって正常な代謝や発育に必要な栄養素が量的ないし質的に不足することにより病的症状が現れる状態。

過体重および肥満 : 脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態。Body Mass Index (BMI) 25 以上 30kg/m² 未満を過体重 (overweight), 30 以上 35kg/m² 未満を肥満 (obesity), 35 kg/m² 以上を高度肥満 (severe obesity) と分類する。BMI に関わらず、肥満に起因ないし関連する健康障害を合併している場合を病的肥満 (morbid obesity) とする。

経腸栄養 (Enteral nutrition) : 腸管を通して栄養を投与すること。広義には経口栄養を含む。

経管栄養 (Enteral tube feeding) : チューブや瘻孔を介して、口腔より以遠の消化管に栄養を投与する方法。

経静脈栄養 (Parenteral nutrition) : 静脈内に栄養を投与すること。中心静脈栄養と末梢静脈栄養がある。

補足的経静脈栄養 (Supplemental parenteral nutrition) : 経腸栄養での栄養投与量が不足している場合に経静脈栄養を併用すること。

経胃投与 (Gastric feeding) : 経鼻胃管や胃瘻から胃内に投与する経腸栄養。

幽門後投与 (Post-pyloric feeding) : 経鼻十二指腸チューブ, 経鼻空腸チューブ, 空腸瘻などから幽門後に投与する経腸栄養。

持続投与 (Continuous feeding) : 経腸栄養ポンプを用いて、一定速度で 24 時間かけて経腸栄養剤を投与する方法。

間欠投与 (Intermittent feeding) : 1 日に数回 (例えば 2~4 回) に分けてある程度の時間 (例えば 1~3 時間) をかけて経腸栄養剤を投与する方法。

- 1) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2023;42:1671-89.
- 2) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2022;46:12-41.
- 3) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2021.

3. CQ 一覧表と診療フロー

本ガイドラインにおける CQ 一覧表 (Table 5) とガイドラインに基づく診療フロー (Figure 1, 2, 3) を示す。

Table 5. CQ 一覧表

WG1. 栄養療法の一般的戦略	
CQ1-1: 重症患者において、栄養投与プロトコルを使用した栄養療法を行うべきか？	重症患者に対して、栄養投与プロトコルを用いた栄養療法を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B: エビデンスの確実性=中)。
CQ 1-2: 重症患者において、経静脈栄養よりも経腸栄養を行うべきか？	重症患者において、経静脈栄養よりも経腸栄養を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C: エビデンスの確実性=低)。
CQ1-3: 重症患者の治療初期において、エネルギー投与量は消費エネルギー量よりも意図的に少なくすべきか？	重症患者の治療初期において、エネルギー投与量は消費エネルギーよりも意図的に少なくしないことを弱く推奨する (GRADE 2B: エビデンスの確実性=中)。
CQ1-4: 重症患者において、標準を超えるタンパク質量 (>1.2g/kg/day) を投与すべきか？	重症患者において、標準を超えるタンパク質量 (>1.2g/kg/day) を投与することを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=非常に低い)。
CQ 1-5: 重症患者において、集中治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始すべきか？	成人重症患者において集中治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始することを強く推奨する (GRADE 1B: エビデンスの確実性=中)。
CQ1-6: 循環動態不安定な重症患者において経腸栄養を行うことは、経腸栄養を行わない、もしくは経静脈栄養を行う場合と比較して有用か？	循環動態不安定な重症患者において経腸栄養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=非常に低い)。
CQ1-7: 経腸栄養での栄養投与量が不足している重症患者に、経静脈栄養を併用すべきか？	経腸栄養での栄養投与量が不足している重症患者に経静脈栄養を併用しないことを弱く推奨する (GRADE 2A: エビデンスの確実性=高)。
CQ 1-8: 重症患者の経腸栄養において、経胃投与よりも幽門後投与をすべきか？	重症患者の経腸栄養において、経胃投与よりも幽門後投与をすることを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=非常に低い)。
CQ 1-9: 重症患者の経胃栄養投与において、間欠投与よりも持続投与を行うべきか？	重症患者の経胃栄養投与において、間欠投与よりも持続投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=非常に低い)。
CQ1-10: 経腸栄養が行えない重症患者における経静脈栄養の考え方は？	一定期間経腸栄養が行えない重症患者では、唯一の栄養療法的手段となる経静脈栄養を行わないことは予後を悪化させるという考え方がある (BQ に対する情報提示)。
WG2. 栄養療法における特定の栄養素	
CQ2-1: 重症患者において、 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を行うべきか？	重症患者において、 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C: エビデンスの確実性=低)。
CQ2-2: 重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養を行うべきか？	重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養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=非常に低い)。

CQ2-3: 重症患者において、半消化態栄養剤または天然濃厚流動食より、消化態栄養剤または成分栄養剤による経腸栄養を行うべきか？	重症患者において、窒素源を意図した消化態栄養剤または成分栄養剤による経腸栄養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＝非常に低い)。
CQ2-4: 重症患者において、アルギニン強化した経腸栄養剤を投与すべきか？	経腸栄養を実施している重症患者において、アルギニンを強化した経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する (GRADE2D:エビデンスの確実性＝非常に低い)。
CQ2-5: 重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与すべきか？	重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2C:エビデンスの確実性＝低)。
CQ2-6: 経静脈栄養中の重症患者に対して脂肪乳剤の静脈投与を行うか？	経静脈栄養中の重症患者に対して脂肪乳剤の静脈投与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＝非常に低い)。
CQ2-7-1: 重症患者において、プレバイオティクスを投与すべきか？	重症患者において、プレバイオティクスを投与することを強く推奨する (GRADE 1B:エビデンスの確実性＝中)。
CQ2-7-2: 重症患者において、プロバイオティクスを投与すべきか？	重症患者において、プロバイオティクスを投与することを弱く推奨する (GRADE 2C:エビデンスの確実性＝低)。
CQ2-7-3: 重症患者において、シンバイオティクスを投与すべきか？	重症患者において、シンバイオティクスを投与することを強く推奨する (GRADE 1C:エビデンスの確実性＝低)。
CQ2-8: 重症患者の栄養療法におけるビタミン・微量元素補充の考え方は？	重症患者ではビタミン・微量元素欠乏のリスクが高く、適切に測定・補充を検討する。また、深刻な欠乏が疑われない限り、1日必要量を大きく超えるような積極的補充には注意を要する (BQ に対する情報提示)。

WG3. 栄養モニタリングと特定の病態

CQ3-1: 重症患者に栄養療法を行う前に栄養評価は必要か？	重症患者の栄養療法を行う前に栄養評価を行うことは必要である (Good Practice Statement)。
CQ3-2: 重症患者において消費エネルギー量の推定に間接熱量測定を実施すべきか？	消費エネルギー量の推定に間接熱量測定を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B:エビデンスの確実性＝中)。
CQ3-3: 重症患者における窒素バランスの役割は？	窒素バランスは、生体内のタンパク質の増減を反映し、タンパク同化を評価する一つの指標となりうる (BQ に対する情報提示)。
CQ3-4: 経腸栄養を行っている重症患者に対する腸管不耐の評価方法は？	胃残量や胃残渣の性状、腹部理学所見、腹部超音波検査・腹部 X 線写真などの画像所見、乳酸値などを組み合わせて評価する方法がある (BQ に対する情報提示)。
CQ3-5: 経腸栄養を行っている重症患者が誤嚥するリスクを下げる方法は？	持続投与、チューブ先端の位置を幽門後とする、体位の工夫、薬物療法などがある (BQ に対する情報提示)。
CQ3-6: 重症患者の下痢、便秘への対策方法は？	栄養製剤や投与方法の選択、薬物療法、排便管理システムを用いた方法などがある (BQ に対する情報提示)。

CQ3-7: 重症患者において、肥満や低体重を認めた場合の栄養療法の考え方は？

肥満や低体重を認める重症患者では、現体重、理想体重、調整体重を用いてエネルギーやタンパク質の目標投与量を設定するなど、患者の状態に応じて個別に検討する(BQ に対する情報提示)。

CQ3-8: 重症患者において、Refeeding 症候群に対する栄養療法の考え方は？

Refeeding 症候群特有のリスク評価を行い、発症リスクや発症後の症状、電解質異常の程度に応じたエネルギー制限、電解質のモニタリング及び補正を検討する(BQ に対する情報提示)。

CQ3-9: 体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation: ECMO)、腹臥位呼吸療法(prone position: PP)、腹部開放管理(open abdomen management: OAM)など特別な治療を行っている重症患者における栄養療法の考え方は？

ECMO, PP, OAM など特別な治療を行っている重症患者では、病態や病期、消化管の状態などを考慮し、可能であれば早期経腸栄養を行うなど、適切な栄養療法を提供する(BQ に対する情報提示)。

WG4. 小児の栄養療法

CQ4-1: 小児重症患者の栄養アセスメントを行うか？

小児重症患者に対して栄養アセスメントを行う(Good Practice Statement)。

CQ4-2: 小児重症患者の治療初期におけるエネルギー投与量の考え方は？

小児重症患者の治療初期では、消費エネルギーの60%~70%程度あるいは消費エネルギー量を超えない投与量を適切とする考え方がある(BQ に対する情報提示)。

CQ4-3: 小児重症患者において、標準よりも多いタンパク質量(>2.0 g/kg/day)を投与するか？

小児重症患者において、標準よりも多いタンパク質量(>2.0 g/kg/day)を投与しないことを弱く推奨する(GRADE 2D:エビデンスの確実性=非常に低い)。

CQ4-4: 小児重症患者に対して治療開始後48時間以内に経腸栄養を開始するか？

小児重症患者に対して治療開始後48時間以内に経腸栄養を開始することを弱く推奨する(GRADE 2D:エビデンスの確実性=非常に低い)。

CQ4-5: 小児重症患者に対して治療開始後48時間以内に経静脈栄養を開始するか？(FRQ)

CQ4-6: 小児重症患者の経腸栄養において、第一選択として経胃投与よりも幽門後投与をすべきか？

小児重症患者の経腸栄養において、幽門後投与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=非常に低い)。

CQ4-7: 小児重症患者の経胃栄養投与において、持続投与よりも間欠投与を行うべきか？

小児重症患者における経胃栄養投与方法として、経胃間欠投与をすることを弱く推奨する(GRADE 2C:エビデンスの確実性=低)。

CQ4-8: 人工乳投与を行う小児重症患者に高濃度人工乳投与を行うか？

小児重症患者に対して、0.9~1.0kcal/mL 程度の高濃度人工乳の投与を弱く推奨する(GRADE 2D:エビデンスの確実性=非常に低い)。

氏名	所属
中村 謙介	横浜市立大学附属病院集中治療部
山元 良	慶應義塾大学医学部救急医学
東別府 直紀	神戸市立医療センター中央市民病院麻酔科
吉田 稔	聖マリアンナ医科大学救急医学
巽 博臣	札幌医科大学医学部集中治療医学
清水 義之	大阪府立病院機構大阪母子医療センター集中治療科
泉野 浩生	長崎大学病院高度救命救急センター
大島 拓	千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学
畠山 淳司	大阪医科薬科大学救急医学教室
大内 玲	茨城キリスト教大学看護学部看護学科
堤 理恵	広島大学病院
壺井 伯彦	国立成育医療研究センター集中治療科
山本 夏啓	横浜市立大学医学研究科医科学専攻生体制御・麻酔科学
野崎 歩	京都桂病院薬剤科
浅見 貞晴	武蔵野徳洲会病院循環器内科
高谷 悠大	京都大学医学部附属病院救急科
山田 浩平	防衛医科大学校病院救急部
松石 雄二郎	東京情報大学看護学部成人・高齢者看護領域
高氏 修平	北海道大学病院救命救急センター

丹保 亜希仁	旭川医科大学救急医学講座
寺坂 勇亮	京都桂病院救急科
佐藤 武揚	東北大学病院高度救命救急センター
岡本 菜子	日立総合病院看護局
櫻本 秀明	日本赤十字九州国際看護大学看護学部看護学科
宮城 朋果	横浜市立大学大学院医学研究科修士課程 医科学専攻生体制御・麻酔科学
安藝 敬生	小倉記念病院薬剤部
太田 英仁	東京大学医学部附属病院小児科
渡辺 太郎	昭和大学医学部集中治療医学講座
中西 信人	神戸大学大学院医学研究科外科系講座災害・救急医学分野
大邊 寛幸	東北大学病院高度救命救急センター
成田 知大	静岡県立総合病院集中治療科
竹下 淳	大阪府立病院機構大阪母子医療センター 麻酔科
佐川 まさの	東京女子医科大学附属足立医療センター 外科
恒光 健史	京都大学大学院予防医療学分野
松嶋 真哉	杏林大学保健学部リハビリテーション学科理学療法専攻
小橋 大輔	前橋赤十字病院高度救命救急センター
柳田 頼英	長崎大学生命医科学域保健学系
渡辺 伸一	岐阜保健大学リハビリテーション学部理学療法学科
村田 裕康	杏林大学医学部附属病院リハビリテーション室

田口 聡久	京都大学医学部附属病院麻酔科
平本 琢也	地域医療振興協会東京ベイ・浦安市川医療センター総合内科
一丸 智美	藤田医科大学病院食養部
小谷 穰治	神戸大学大学院医学研究科外科系講座災害・救急医学分野
竹内 宗之	国立循環器病研究センター集中治療科

WG1. 栄養療法の一般的戦略

CQ1-1:重症患者において、栄養投与プロトコルを使用した栄養療法を行うべきか？

Answer: 重症患者に対して、栄養投与プロトコルを用いた栄養療法を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B:エビデンスの確実性=中)。

1) 背景

重症患者では、エネルギーやタンパク質における目標栄養量達成が困難であり、栄養供給量が少なくなりやすい。そのため、重症患者へ栄養投与を行う際、経腸栄養や経静脈栄養の開始基準、経腸栄養剤の投与法、特定の栄養剤の使用、腸管不耐や合併症への対処等について、事前にまとめた手順(プロトコル)があることが望ましい。栄養投与プロトコルの臨床効果は過去に散見されており、特に目標栄養投与量を改善するというプロトコルが多く開発されている¹⁾。しかし、このようなプロトコルの実装が患者の転帰改善につながるかどうかは明らかにされておらず、プロトコルを用いた栄養療法の有効性を明確にすることは、重症患者に対する栄養療法を考える上で重要である。

2) 効果のバランス(Table 1-1-1)

4 件の cluster RCT と 2 件の individual RCT を用いたメタアナリシスを行った²⁻⁷⁾。重症患者の栄養療法にエビデンスに基づいたプロトコルを用いることによる望ましい効果として、肺炎発症(2RCT, n=576)に関する効果推定値はリスク差 (risk difference, RD) 1000 人あたり 16 人少ない (95%CI:65 人少ない~148 人多い)、人工透析日数(2RCT, n=2970)に関する効果推定値は RD 1000 人日あたり 29 日短い (95%CI:60 日短い~2 日長い)、経腸栄養開始時間(6RCT, n=3854)に関する効果推定値は平均値差(mean difference, MD)0.4 日短い (95% CI:0.6 日短い~0.1 日短い)であった。死亡、ICU 滞在日数に関しては僅かな効果を認めた。そのため、望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、望ましくない効果として、人工呼吸期間(4RCT, n=2173)に関する効果推定値は標準化平均差(standardized mean difference, SMD)0.3 長い (95% CI:0.2 短い~0.7 長い)、有害事象として嘔吐(2RCT, n=576)に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 9 人多い (95%CI:18 人少ない~65 人多い)であり、望ましくない効果は「わずか」と判断した。以上より、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。

3) その他の推奨根拠

介入にあたり患者の自己負担はないことから、患者の視点から許容できる。現行の早期栄養介入管理加算の要件に含まれている介入であり、現行の診療体制において許容できると考えられる。また、介入のために新たに必要な医療機器はなく、医療機関の経営者の視点からも許容できる。さらに、プロトコル実施に対する医療従事者の労働負担も大きくないと思われる。

4) 判断の要約(Table 1-1-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

至近の ASPEN ガイドライン 2022, ESPEN ガイドライン 2023 では栄養投与プロトコルの使用に対する推奨はない。

6) 実施に関わる検討事項

重症患者に対する標準的な栄養療法を適切な時期に提供するために、開始・中止基準の設定や栄養設計、合併症管理に関わるすべての医療従者でプロトコルの内容を検討する必要がある。そのためにも多職種で十分な連携を発揮していくことが重要である。

Table 1-1-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版 バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							対照	栄養投与プロトコル		
死亡										
2192 (6 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	227/1072 (21.2%)	274/1120 (24.5%)	RR 0.96 (0.82 to 1.14)	1000 人あたり 8 人少ない (38 人少ない ～ 30 人多い)
ICU 滞在日数										
1092 (5 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	537	555	–	MD 0.41 日短い (1.25 日短い ～ 0.43 日長い)
人工呼吸期間										
2173 (4 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	1076	1097	–	SMD 0.27 日長い (0.17 短い ～ 0.71 長い)
人工透析日数 (/10 patient-days)										
2970 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	1473	1497	RD -0.29 (-0.60 to 0.02)	1000 人日あたり 29 日短い (60 日短い ～ 2 日長い)
肺炎										
576 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	25/294 (8.5%)	22/282 (7.8%)	RR 0.81 (0.24 to 2.74)	1000 人あたり 16 人少ない (65 人少ない ～ 148 人多い)
嘔吐										
576 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	12/294 (4.1%)	14/282 (5.0%)	RR 1.22 (0.57 to 2.60)	1000 人あたり 9 人多い (18 人少ない ～ 65 人多い)
経腸栄養開始時間 (日)										
3854 (6 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	1906	1948	–	MD 0.35 日短い (0.58 日短い ～ 0.12 日短い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; RD: リスク差; SMD:標準化平均差

a. バイアスリスクのため 1 段階ダウングレードした。

b. 不精確さのため 1 段階ダウングレードした (95%信頼区間が広い)。

c. 異質性のため 1 段階ダウングレードした ($I^2 = 97\%$)。

d. 代理アウトカムのため 1 段階ダウングレードした。

Table 1-1-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) Wang L, Wang Y, Li HX, et al. Optimizing enteral nutrition delivery by implementing volume-based feeding protocol for critically ill patients: an updated meta-analysis and systematic review. *Crit Care* 2023;27:173.
- 2) Martin CM, Doig GS, Heyland DK, et al. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004;170:197-204.
- 3) Doig GS, Simpson F, Finfer S, et al. Effect of evidence-based feeding guidelines on mortality of critically ill adults: a cluster randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2731-41.
- 4) Heyland DK, Murch L, Cahill N, et al. Enhanced protein-energy provision via the enteral route feeding protocol in critically ill patients: results of a cluster randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41:2743-53.
- 5) Chinda P, Poomthong P, Toaditthep P, et al. The implementation of a nutrition protocol in a surgical intensive care unit; a randomized controlled trial at a tertiary care hospital. *PLoS One* 2020;15:e0231777.
- 6) Yeh DD, Ortiz LA, Lee JM, et al. PEP uP (Enhanced Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding Protocol) in Surgical Patients-A Multicenter Pilot Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:197-204.
- 7) Ke L, Lin J, Doig GS, et al. Actively implementing an evidence-based feeding guideline for critically ill patients (NEED): a multicenter, cluster-randomized, controlled trial. *Crit Care* 2022;26:46.

CQ 1-2:重症患者において、経静脈栄養よりも経腸栄養を行うべきか？

Answer:重症患者において、経静脈栄養よりも経腸栄養を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C:エビデンスの確実性=低)。

1) 背景

重症患者における経腸栄養は感染性合併症を低減させる可能性があると考えられている¹⁾。これは経静脈栄養が感染性合併症と関連する高血糖や overfeeding を来しやすい一方で²⁾、経腸栄養は腸細胞機能を改善させる可能性があることが要因とされている^{3,4)}。しかし近年の大規模 RCT では予後改善効果が示されていない^{5,6)}。むしろ経腸栄養は嘔吐や下痢、腸管虚血などの消化器合併症が増加することが指摘されている^{6,7)}。栄養投与経路の選択は栄養療法を決定するための重要なプロセスであり、近年行われた研究を含めて、経静脈栄養と経腸栄養のどちらが望ましいかを検討することは意義がある。そのため本 CQ を重要な臨床課題として取り上げた。

2) 効果のバランス (Table 1-2-1)

36 件の RCT (n=6908)^{5,6,8-41)}と、それら RCT の二次解析文献⁴²⁻⁴⁵⁾を用いたメタアナリシスを行った。経腸栄養による望ましい効果として、ICU 滞在日数 (14RCT, n=5431) に関する効果推定値が MD 0.9 日短い (95%CI:1.8 日短い～0.1 日短い)、人工呼吸期間 (5RCT, n=268) に関する効果推定値が MD 0.4 日短い (95%CI:3.6 日短い～2.7 日長い)、敗血症 (15RCT, n=5892) に関する効果推定値が RD 1000 人あたり 28 人少ない (95%CI:37 人少ない～15 人多い)、肺炎 (18RCT, n=5943) に関する効果推定値が RD 1000 人あたり 9 人少ない (95%CI:32 人少ない～19 人多い) であり、望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、望ましくない効果として、90 日死亡 (3RCT, n=4800) に関する効果推定値が RD 1000 人あたり 20 人多い (95%CI:8 人少ない～48 人多い)、腸管虚血 (3RCT, n=4861) に関する効果推定値が RD 1000 人あたり 7 人多い (95%CI:0 人多い～22 人多い) であり、望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上より、経腸栄養の望ましい効果と望ましくない効果は拮抗していると考え、効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」と考えられた。

また効果のバランスを検討するうえで、3 つの感度分析 (「循環動態不安定な患者に対して通常の投与量 (20kcal/kg/日) で経腸栄養を行った研究を除いた解析^{5,8-41)}」、「バイアスリスクが Low 又は Some concerns である研究のみを対象とした解析^{5,6,12,13,18,20,24,26,27,35-37,40,44)}」、「2012 年以降の研究のみを対象とした解析^{5,6,19,23-25,30,33,36,41)}」) と 3 つのサブグループ解析 (「急性膵炎以外の内科疾患患者^{5,6,16,22,26,27,31)}」、「急性膵炎患者^{15,17,19,23,24,33,35,37)}」、「外傷患者^{9,10,12-14,29,30,34,38,40,44)}」) を実施し参考にした。感度分析の結果、「循環動態不安定な患者に対して通常の投与量 (20kcal/kg/日) で経腸栄養を行った研究を除いた解析」では望ましい効果が望ましくない効果を上回ると考えられ、「バイアスリスクが Low 又は Some concerns である研究のみを対象とした解析」では望ましくない効果が望ましい効果を上回ると考えられ、「2012 年以降の研究のみを対象とした解析」では望ましい効果と望ましくない効果は同等と考えられた。またサブグループ解析の結果、「急性膵炎患者」と「外傷患者」では望ましい効果が望ましくない効果を上回ると考えられたが、「急性膵炎以外の内科疾患患者」では望ましくない効果が望ましい効果を上回ると考えられた。

3 つの感度分析のうち、2 つは本解析と異なる結果であり、本解析の結果の堅牢性は十分ではない可能性が示唆された。しかしながら、本解析と異なる結果となった 2 つの感度分析はいずれも、望ましい効果と望ましくない効果の差はわずかであり、本解析の堅牢性を大きく損なうものでは

ないと考えた。またサブグループ解析の結果より、経腸栄養の効果は対象とする患者により異質性を有していることが示唆されたが、望ましい効果が望ましくない効果を上回った「急性膵炎患者」と「外傷患者」のエビデンスの確実性の多くは「非常に低」であり、さらに「急性膵炎以外の内科疾患患者」の望ましくない効果と望ましい効果の差はわずかであったことから、経腸栄養もしくは経静脈栄養のいずれかを強く支持する結果ではないと考えた。これらを踏まえ効果のバランスは、「介入も比較対照もいずれも支持しない」と判断した。

3) その他の推奨根拠

CALORIES trial で費用対効果が検討されている⁴⁶⁾。1 quality-adjusted life year (QALY)を20,000£とした場合、経静脈栄養の一年間の純便益は-1320£ (95%CI: -3709£~1069£)であり、経静脈栄養は経腸栄養より費用対効果は劣っている可能性が高いと結論付けている。ただしCALORIES trial は英国で行われた研究であり、栄養剤の価格や診療報酬が本邦と異なっており、本邦で同様のことが言えるかは不明である。特に経静脈栄養剤は英国よりも薬価が安いため、上記研究ほどは費用対効果が良い可能性は低い。また経静脈栄養には中心静脈栄養の他に末梢静脈栄養も含まれるが、経腸栄養を末梢静脈栄養と比較した場合は、さらに費用対効果が落ちる可能性がある。しかしながら、本邦で費用対効果を検討した研究はなく、どの程度費用対効果が異なるかは不明である。そのため、CALORIES trial の結果をもとに、経腸栄養の費用対効果は「おそらくよい」と考えた。

必要資源量に関して、経静脈栄養を実施するには中心静脈カテーテルの挿入やその管理、栄養剤の選択、血糖管理など様々な負担が生じ、多くの物的・人的資源が必要となる。一方で、経腸栄養の実施には栄養チューブの挿入は必要なものの、その他の管理は容易であることが多く、必要資源量は経静脈栄養と比較して少ないと考えられる。以上から経静脈栄養と比較した場合、経腸栄養の資源利用は「中等度の減少」と考えられた。

容認性に関して、経腸栄養の多くは食事として提供されるため、食事療養負担額（1食あたり110円～490円）がかかる。一方、経静脈栄養の1日当たりの薬価は1000～2000円程度である。また栄養チューブの挿入に関して、適切に行えば合併症の発生リスクは低い。中心静脈カテーテルの挿入に関して、稀ではあるが重大な合併症が報告されている⁴⁷⁾。さらに経腸栄養で用いられる栄養剤は、経静脈栄養で用いられるものと比べ、含有水分量が少なく、体内の水分バランスの調整は容易になると考えられる。以上を勘案した結果、経腸栄養の容認性はあると考えた。

これら費用対効果や必要資源量、容認性の結果を、効果のバランスに加えて総合的に判断して推奨の決定を行った。

4) 判断の要約 (Table 1-2-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

欧州で作成された ESPEN ガイドライン 2023 では、早期(48時間以内)の経腸栄養が、早期の経静脈栄養と比べ、推奨されている⁴⁸⁾。一方で、米国で作成された ASPEN ガイドライン 2022 では、投与エネルギーが同等であれば入院後1週間は経腸栄養と経静脈栄養のどちらも許容されるとしている⁴⁹⁾。

6) 実施に関わる検討事項

循環動態が不安定な人工呼吸患者を対象とした研究において、経腸栄養群で消化器合併症

が多く報告されているため、昇圧薬を使用している患者に経腸栄養を行う場合は、消化器合併症に留意する必要がある⁶⁾。

Table 1-2-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価									
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		木 (0.1%)
							経静脈栄養	経腸栄養	
90 日死亡									
4800 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	955/2399 (39.8%)	999/2401 (41.6%)	1 (0.1%)
敗血症(菌血症を含む)									
5892 (15 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	189/2914 (6.5%)	122/2978 (4.1%)	1 (0.1%)
肺炎									
5943 (18 RCT)	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	379/2970 (12.8%)	364/2973 (12.2%)	1 (0.1%)
ICU 滞在日数									
5431 (14 RCT)	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	2722	2709	
人工呼吸期間									
268 (5 RCT)	深刻 ^e	非常に深刻 ^f	深刻でない	非常に深刻 ^g	なし	⊕○○○ 非常に低	128	140	
1 年後の EQ-5D									
1335 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	676	659	
腸管虚血									
4861 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	13/2430 (0.5%)	32/2431 (1.3%)	1 (1.1%)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; EQ5D5L: EuroQol-5Dimensions

a. 2 つの key 論文 (Harvey2014, Reigner 2018, あわせて Weight 32.9%) は Some concern, その他の 5%以上の Weight を占める 5 文献 (Borzotta 1994, Lam 2008, あわせて Weight 57%) が High risk of bias である
b. 2 つの key 論文 (Harvey2014, Reigner 2018, あわせて Weight 32.8%) は Some concern, その他の 5%以上の Weight を占める 6 文献 (Adams1986, Hadley 1986, あわせて Weight 34%) が High risk of bias である
c. Weight が 5%以上の 7 文献のうち 3 つ (Kalfarentzos 1997, Harvey 2014, Reigner 2018, あわせて Weight 31.8%) が some concern, 4 つ (Kudsk 1992, Zhang 2008) が High risk of bias である

- d. 点推定値は研究間で異なりその相違がかなり大きい, 各信頼区間の重なりがないとは言えない, 効果の方向が一定ではないとは言えない, ばらつきの割合は大きい($I^2=87\%$), $P<0.00001$
- e. バイアスのリスク:5 文献中 4 文献(あわせて Weight 78.4%)が high risk of bias, 1 文献(Kalfarentzos 1997, Weight 21.6)が some concern である
- f. 点推定値は研究間で異なりその相違がかなり大きい, 各信頼区間の重なりがないとは言えない, 効果の方向が一定ではない, ばらつきの割合は大きい($I^2=86\%$), $P<0.00001$
- g. 効果推定値の 95%信頼区間が相当な益と相当な害の両方をまたぐ

Table 1-2-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいづれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185-281.
- 2) Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2009;361:1088-97.
- 3) Padar M, Starkopf J, Starkopf L, et al. Enteral nutrition and dynamics of citrulline and intestinal fatty acid-binding protein in adult ICU patients. *Clin Nutr ESPEN* 2021;45:322-32.
- 4) Piton G, Le Gouge A, Brulé N, et al. Impact of the route of nutrition on gut mucosa in ventilated adults with shock: an ancillary of the NUTRIREA-2 trial. *Intensive Care Med* 2019;45:948-56.
- 5) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014;371:1673-84.
- 6) Reignier J, Boissramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet (London, England)* 2018;391:133-43.
- 7) Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, et al. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane database Syst Rev* 2018;6:CD012276.
- 8) Chen Z, Wang S, Yu B, et al. A comparison study between early enteral nutrition and parenteral nutrition in severe burn patients. *Burns* 2007;33:708-12.
- 9) Moore FA, Moore EE, Jones TN, et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma--reduced septic morbidity. *J Trauma* 1989;29:916-22; discussion 922-3.
- 10) Takesue T, Takeuchi H, Ogura M, et al. A Prospective Randomized Trial of Enteral Nutrition After Thoracoscopic Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:S802-9.
- 11) Petrov MS, Kukosh M V, Emelyanov N V. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006;23:336-44; discussion 344-5.
- 12) Hadley MN, Grahm TW, Harrington T, et al. Nutritional support and neurotrauma: a critical review of early nutrition in forty-five acute head injury patients. *Neurosurgery* 1986;19:367-73.
- 13) Nataloni S, Gentili P, Marini B, et al. Nutritional assessment in head injured patients through the study of rapid turnover visceral proteins. *Clin Nutr* 1999;18:247-51.
- 14) Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, et al. Gut failure--predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma* 1994;37:30-4.
- 15) Aydoğmuş MT, Tomak Y, Tekin M, et al. Glutamine supplemented parenteral nutrition to prevent ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. *Balkan Med J* 2012;29:414-8.
- 16) Mandragos C, Moukas M, Amygdalou A, et al. Gastrointestinal hormones and short-term nutritional schedules in critically ill patients. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1442-5.
- 17) Rapp RP, Young B, Twyman D, et al. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J Neurosurg* 1983;58:906-12.

- 18) Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, et al. Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J Trauma* 1986;26:882–91.
- 19) Suchner U, Senftleben U, Eckart T, et al. Enteral versus parenteral nutrition: effects on gastrointestinal function and metabolism. *Nutrition* 1996;12:13–22.
- 20) Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al. Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. *J Trauma* 1994;37:459–68.
- 21) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg* 1992;215:503–11; discussion 511–3.
- 22) Justo Meirelles CM, de Aguilar–Nascimento JE. Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial. *Nutr Hosp* 2011;26:1120–4.
- 23) Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665–9.
- 24) Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al. Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988;104:727–33.
- 25) Doley RP, Yadav TD, Wig JD, et al. Enteral nutrition in severe acute pancreatitis. *JOP* 2009;10:157–62.
- 26) Wan B, Fu H, Yin J, et al. Efficacy of rhubarb combined with early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:1375–84.
- 27) Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, et al. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1545–8.
- 28) Young B, Ott L, Haack D, et al. Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury. *J Neurosurg* 1987;67:76–80.
- 29) Altintas ND, Aydin K, Türkoğlu MA, et al. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of medical patients requiring mechanical ventilation. *Nutr Clin Pract* 2011;26:322–9.
- 30) Wang G, Wen J, Xu L, et al. Effect of enteral nutrition and ecoimmunonutrition on bacterial translocation and cytokine production in patients with severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2013;183:592–7.
- 31) Sun JK, Li WQ, Ke L, et al. Early enteral nutrition prevents intra–abdominal hypertension and reduces the severity of severe acute pancreatitis compared with delayed enteral nutrition: a prospective pilot study. *World J Surg* 2013;37:2053–60.
- 32) Shen QX, Xu GX, Shen MH. Effect of early enteral nutrition (EN) on endotoxin in serum and intestinal permeability in patients with severe acute pancreatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21:2764–8.
- 33) Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006;32:1191–8.
- 34) Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003;29:834–40.

- 35) Lam NN, Tien NG, Khoa CM. Early enteral feeding for burned patients--an effective method which should be encouraged in developing countries. *Burns* 2008;34:192-6.
- 36) Fan M, Wang Q, Fang W, et al. Early Enteral Combined with Parenteral Nutrition Treatment for Severe Traumatic Brain Injury: Effects on Immune Function, Nutritional Status and Outcomes. *Chinese Med Sci J = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih* 2016;31:213-20.
- 37) Zhang K, Sun WB, Wang HF, et al. Early enteral and parenteral nutritional support in patients with cirrhotic portal hypertension after pericardial devascularization. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:55-9.
- 38) Wicks C, Somasundaram S, Bjarnason I, et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation. *Lancet (London, England)* 1994;344:837-40.
- 39) Hui L, Zang K, Wang M, et al. Comparison of the Preference of Nutritional Support for Patients With Severe Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Nurs* 2019;42:411-6.
- 40) Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma--a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986;26:874-81.
- 41) Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, et al. 2004 MacLean-Mueller prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *Can J Surg* 2005;48:298-306.
- 42) Kudsk KA, Minard G, Wojtysiak SL, et al. Visceral protein response to enteral versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma. *Surgery* 1994;116:516-23.
- 43) Sadique Z, Harrison DA, Bear DE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route for critically ill adult patients. *J Crit Care* 2019;52:237-41.
- 44) Young B, Ott L, Twyman D, et al. The effect of nutritional support on outcome from severe head injury. *J Neurosurg* 1987;67:668-76.
- 45) Jones TN, Moore FA, Moore EE, et al. Gastrointestinal symptoms attributed to jejunostomy feeding after major abdominal trauma--a critical analysis. *Crit Care Med* 1989;17:1146-50.
- 46) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. A multicentre, randomised controlled trial comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early nutritional support via the parenteral versus the enteral route in critically ill patients (CALORIES). *Health Technol Assess* 2016;20:1-144.
- 47) Japan Mediacal Safety Research Organiization. Analysis of deaths related to the complications of "Central Venous Catheterization" - First Report -. 2017 March [cited 2024 July 13]. Available from: https://www.medsafe.or.jp/uploads/uploads/files/teigen_01english.pdf
- 48) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671-89.
- 49) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:12-41.

CQ1-3: 重症患者の治療初期において、エネルギー投与量は消費エネルギー量よりも意図的に少なくすべきか？

Answer: 重症患者の治療初期において、エネルギー投与量は消費エネルギーよりも意図的に少なくしないことを弱く推奨する (GRADE 2B: エビデンスの確実性=中)。

*ただし、対象とした研究では介入・比較対照群ともに目標投与量よりも総じて少なめに栄養が投与されたものを検討した結果であり、初期から消費エネルギーを目標とした量の栄養投与を推奨するものではない。

1) 背景

重症患者は栄養を自力摂取することが難しく、経腸あるいは経静脈的な栄養投与を必要とする場合が多いが、エネルギー投与量が過剰になった場合は overfeeding による害が危惧され、長期的に投与を控えれば累積するエネルギー負債による害も懸念される¹⁾。重症患者の急性期には異化反応を主体とした複雑な代謝動態を呈することから、転帰を改善するための最適な目標エネルギー投与量については、現在のところ不明な点が多い。各国のガイドラインでも重症患者の治療初期のエネルギー投与量の目標は異なり^{2, 3)}、一定の見解には至っていない。以上のように重症患者の急性期のエネルギー投与量の多寡による有害性を考慮した、適切な投与量の範囲には議論があり、初期の栄養投与量を消費エネルギー量よりも意図的に少なく設定するべきかは重要な臨床課題である。

2) 効果のバランス (Table 1-3-1)

全体で 27 件の RCT を用いたメタアナリシスを行った⁴⁻³⁰⁾。エネルギー投与量を消費エネルギー量と同等あるいはそれ以上に設定した場合を比較対照とし、少なく設定した場合を介入としたとき、介入による望ましい効果として、90 日死亡 (7RCT, n=10197) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 6 人少ない (95%CI: 20 人少ない～10 人多い)、ICU 滞在日数 (22RCT, n=9339) に関する効果推定値は MD 0.04 日短い (95%CI: 1.2 日短い～1.2 日長い)、全ての感染性合併症 (10RCT, n=5491) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 8 人少ない (95%CI: 53 人少ない～45 人多い)、全ての有害事象 (3RCT, n=4189) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 3 人少ない (95%CI: 10 人少ない～9 人多い)、嘔吐 (4RCT, n=5940) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 5 人少ない (95%CI: 19 人少ない～11 人多い) であり、望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、望ましくない効果としては、28 日死亡 (13RCT, n=7960) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 14 人多い (95%CI: 4 人少ない～33 人多い)、人工呼吸期間 (13RCT, n=6306) に関する効果推定値は MD 0.2 日長い (95%CI: 0.7 日短い～1.0 日長い) であり、望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上より、望ましい効果と望ましくない効果のバランスでは「比較対照が優れている」と判断した。

3) その他の推奨根拠

費用対効果については 2 件の RCT で検討されており^{8, 9)}、消費エネルギー量よりも少ない投与を行った群では同等の栄養投与を目指した群よりも経静脈栄養にかかる医療費が少なくなる (€106±47 vs. €204±119, P < 0.0001) ことを示したものと、消費エネルギー量よりも少ない栄養投与を目指した群で経静脈栄養の開始を控えたことで患者一人当たり €1,100 (\$1,600) の医療費が削減されたことを示したものがある。よって、費用対効果は「介入が優れている」と判断した。

以上より、費用対効果としては介入が優れているが、効果のバランスでは比較対照が優れていることから、総合的には患者アウトカムに繋がる効果のバランスを優先して「比較対照が優れている」と判断した。

4) 判断の要約 (Table 1-3-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPEN ガイドライン 2016 では、栄養障害のリスクが高い又は重度の栄養障害が予測される患者 (NRS 2002 $\geq$ 3 または NUTRIC score $\geq$ 5) では、初期の 24-48 時間以内に必要エネルギー量の 80%以上の充足を目指すことを推奨している³¹⁾。一方で、ASPEN ガイドライン 2022 では、初期の 7-10 日目までのエネルギー投与量は臨床転帰に影響を与える根拠がないとして、12~25 kcal/kg/day の投与を推奨している²⁾。ESPEN ガイドライン 2019 では、初期の栄養投与は経腸栄養でも経静脈栄養でも 100%の投与は推奨せず、3-7 日をかけて充足を目指すことを推奨している³⁾。

6) 実施に関わる検討事項

本 CQ で検討された個々の RCT では介入群、対照群のいずれでも総じて設定された目標投与量よりも実際の平均栄養投与量は少ない。介入は研究により 7-14 日間で実施されており、対照群でも初期から投与量が消費エネルギー量を超えている研究はない。このことから、治療初期の 1週間程度にわたり意図的な投与量の減量は推奨されないが、初期から消費エネルギー量を目標とした量の栄養を投与することを推奨するものではない、ということに留意すべきである。

Table 1-3-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							消費エネルギー量と同 等かそれ以上の 栄養投与	消費エネルギー量 よりも少ない 栄養投与		
28 日死亡										
7960 (13 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	781/4005 (19.5%)	830/3955 (21.0%)	RR 1.07 (0.98 to 1.17)	1,000 人あたり 14 人多い (4 人少ない ~ 33 人多い)
90 日死亡										
10197 (7 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	998/5080 (19.6%)	974/5117 (19.0%)	RR 0.97 (0.90 to 1.05)	1,000 人あたり 6 人少ない (20 人少ない ~ 10 人多い)
ICU 滞在日数										
9339 (22 RCT)	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^a	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	4532	4807	-	MD 0.04 日短い (1.23 日短い ~ 1.15 日長い)
人工呼吸期間										
6306 (13 RCT)	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^a	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	3141	3165	-	MD 0.15 日長い (0.67 日短い ~ 0.96 日長い)
全ての感染性合併症										
5941 (10 RCT)	深刻でない	深刻 ^b	深刻 ^a	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	790/2969 (26.6%)	705/2972 (23.7%)	RR 0.97 (0.80 to 1.17)	1,000 人あたり 8 人少ない (53 人少ない ~ 45 人多い)
全ての有害事象										
4189 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	59/2088 (2.8%)	54/2101 (2.6%)	RR 0.91 (0.63 to 1.31)	1,000 人あたり 3 人少ない (10 人少ない ~ 9 人多い)
嘔吐										
5940 (4 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	314/2956 (10.6%)	301/2984 (10.1%)	RR 0.95 (0.82 to 1.10)	1,000 人あたり 5 人少ない (19 人少ない ~ 11 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. あらかじめ投与量が設定されて比較が行われた研究と、結果的に栄養投与量の多少が生じた研究が混在している。

b. 非一貫性のため 1 段階グレードダウン

c. 95%CI が相当な益と相当な害の両方をまたぐ

Table 1-3-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care* 2019;23:368.
- 2) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:12-41.
- 3) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
- 4) Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1637-47.
- 5) Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al. Permissive Underfeeding or Standard Enteral Feeding in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2015;372:2398-408.
- 6) Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:569-77.
- 7) Bastarache JA, Ware LB, Girard TD, et al. Markers of inflammation and coagulation may be modulated by enteral feeding strategy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:732-40.
- 8) Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, et al. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26:893-900.
- 9) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.
- 10) Chapman M, Peake SL, Bellomo R, et al. Energy-Dense versus Routine Enteral Nutrition in the Critically Ill. *N Engl J Med* 2018;379:1823-34.
- 11) Charles EJ, Kane WJ, Willcutts KF, et al. Hypoenergetic feeding does not improve outcomes in critically ill patients with premorbid obesity: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Nutr Res* 2020;74:71-7.
- 12) Charles EJ, Petroze RT, Metzger R, et al. Hypocaloric compared with eucaloric nutritional support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2014;100:1337-43.
- 13) Deane AM, Little L, Bellomo R, et al. Outcomes Six Months after Delivering 100% or 70% of Enteral Calorie Requirements during Critical Illness (TARGET). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:814-22.
- 14) Desachy A, Clavel M, Vuagnat A, et al. Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1054-9.
- 15) Doig GS, Simpson F, Heighes PT, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised, parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet Respir Med* 2015;3:943-52.
- 16) Fetterplace K, Deane AM, Tierney A, et al. Targeted Full Energy and Protein Delivery in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (FEED Trial). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:1252-62.
- 17) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental

parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381:385–93.

- 18) Lv C, Jiang X, Long Y, et al. Association between caloric adequacy and short-term clinical outcomes in critically ill patients using a weight-based equation: Secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Front Nutr* 2022;9:902986.
- 19) McCowen KC, Friel C, Sternberg J, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications—a randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2000;28:3606–11.
- 20) McKeever L, Peterson SJ, Lateef O, et al. Higher Caloric Exposure in Critically Ill Patients Transiently Accelerates Thyroid Hormone Activation. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:523–33.
- 21) Mousavian SZ, Pasdar Y, Ranjbar G, et al. Randomized Controlled Trial of Comparative Hypocaloric vs Full-Energy Enteral Feeding During the First Week of Hospitalization in Neurosurgical Patients at the Intensive Care Unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:1475–83.
- 22) Peake SL, Davies AR, Deane AM, et al. Use of a concentrated enteral nutrition solution to increase calorie delivery to critically ill patients: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2014;100:616–25.
- 23) Petros S, Horbach M, Seidel F, et al. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:242–9.
- 24) Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011;39:967–74.
- 25) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *Jama* 2012;307:795–803.
- 26) Ridley EJ, Davies AR, Parke R, et al. Supplemental parenteral nutrition versus usual care in critically ill adults: a pilot randomized controlled study. *Crit Care* 2018;22:12.
- 27) Rugeles S, Villarraga-Angulo LG, Ariza-Gutiérrez A, et al. High-protein hypocaloric vs normocaloric enteral nutrition in critically ill patients: A randomized clinical trial. *J Crit Care* 2016;35:110–4.
- 28) Rugeles SJ, Rueda JD, Díaz CE, et al. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial. *Indian J Crit Care Med* 2013;17:343–9.
- 29) Wang CY, Fu PK, Chao WC, et al. Full Versus Trophic Feeds in Critically Ill Adults with High and Low Nutritional Risk Scores: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020;12:3528.
- 30) Wischmeyer PE, Hasselmann M, Kummerlen C, et al. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. *Crit Care* 2017;21:142.
- 31) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care

Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.).
JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40:159-211.

CQ1-4: 重症患者において、標準を超えるタンパク質量(>1.2g/kg/day)を投与すべきか?

Answer: 重症患者において、標準を超えるタンパク質量(>1.2g/kg/day)を投与することを弱く推奨する(GRADE 2D:エビデンスの確実性=非常に低い)。

1) 背景

多くのガイドラインにおいて集中治療室で治療を行う重症患者では早期から目標を設定したタンパク質投与が推奨されている^{1,2)}。一般成人における標準的なタンパク質必要量は男性で 50g/日、推奨量として 60-65g/日、女性で 40g/日、推奨量として 50g/日とされているが³⁾、重症病態ではより多くのタンパク質量の投与が筋肉量の維持や人工呼吸期間などの機能的転帰の改善、感染性合併症の減少に繋がることが観察研究などで報告されている一方で、逆に急性期においては標準を超えるタンパク質量の投与が細胞内損傷の修復に必要なオートファジーを抑制し、臓器不全からの回復を遅らせ、臨床転帰を悪化させる可能性も指摘されている⁴⁾。最近の RCT でタンパク質投与量を増やすことにより腎機能障害のある患者では生命予後を悪化させる可能性が示唆された⁵⁾。したがって、重症患者に対して標準を超えるタンパク質量を投与すべきかどうかは重要臨床課題である。なお、タンパク質投与量は使用する栄養製剤にも規定されやすいなど目標と実際の投与量に乖離が生じることも多いため、本 CQ ではタンパク質投与の目標量による比較を行うこととする。

2) 効果のバランス(Table 1-4-1)

10 件の RCT を用いたメタアナリシスを行った⁵⁻¹⁴⁾。標準を超えるタンパク質量(>1.2g/kg/day)を投与することによる望ましい効果として、ICU 滞在日数(9RCT, n=1921)に関する効果推定値は MD 0.5 日短い(95%CI:1.5 日短い~0.5 日長い)、感染性合併症(3RCT, n=249)に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 37 人少ない(95%CI:181 人少ない~165 人多い)、握力(2RCT, n=141)に関する効果推定値は MD 1.8kg 高い(95%CI:1.4kg 低い~5.1kg 高い)、筋肉量減少(3RCT, n=191)に関する効果推定値は SMD 0.6 低い(95%CI:1.0 低い~0.3 低い)、下痢(4RCT, n=310)に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 65 人少ない(95%CI:151 人少ない~40 人多い)であり、望ましい効果は「中」であると判断した。一方、望ましくない効果として、短期死亡(≤60 日)(8RCT, n=1825)に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 17 人多い(95%CI:23 人少ない~62 人多い)、人工呼吸期間(8RCT, n=1814)に関する効果推定値はわずかであり、望ましくない効果は「小さい」と判断した。以上より、それぞれの相対価値を考慮した効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。

3) その他の推奨根拠

容認性に関しては、タンパク質投与量の変更にあたり投与する経腸栄養剤の種類の変更、プロテインパウダーの使用、アミノ酸製剤の静脈投与が必要となる場合があり、患者の自己負担はわずかに上昇する可能性はあるものの、栄養剤のみの変更であり、これに関わるコストはわずかである。したがって、栄養剤変更を経済的視点から躊躇する理由は乏しいと考える。またこれらの変更に伴う合併症は考えにくく、患者視点からも許容できるだろう。

4) 判断の要約(Table 1-4-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ESPEN ガイドライン 2023 では 1.3g/kg/day のタンパク質量の投与を推奨している¹⁾。また ASPEN ガイドライン 2022 では 1.2-2.0g/kg/day のタンパク質量の投与を推奨している²⁾。いずれのガイドラインにおいても明確な推奨を示す根拠は乏しい(ESPEN ガイドライン 2023 では GRADE 0, ASPEN ガイドライン 2022 ではエビデンスの質は低い)と判断され、重症患者に対してタンパク質投与量をどの程度に設定するかはさらなる RCT が必要であると記載されている。

6) 実施に関わる検討事項

対象となった RCT⁵⁾において、標準を超えるタンパク質量投与群で2日目にはすでに目標投与量に達していた。この早い目標投与量の達成によって腎機能障害がある患者の予後を悪化させた可能性も考えられるため、タンパク質投与量の設定に加えて至適な投与量の達成時期についても考慮する必要がある。なお、本 CQ では腎機能障害がある患者のサブグループ解析は行っていない。上記に加えて、重症患者に標準を超えるタンパク質量を投与する際には、投与経路(経静脈, 経腸)についても考慮する必要がある。

Table 1-4-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
310 (4 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	77/153 (50.3%)	66/157 (42.0%)	RR 0.87 (0.70 to 1.08)	1,000 人あたり 65 人少ない (151 人少ない ~ 40 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD: 標準化平均差

- a. OIS を満たさず 1 段階グレードダウン
- b. アウトカムの測定におけるバイアスのため 1 段階グレードダウン
- c. 相当な益と null を含むため 1 段階グレードダウン
- d. アウトカム・データの欠落によるバイアスのため 1 段階グレードダウン
- e. 異質性が高い (I²=60%) ため 1 段階グレードダウン
- f. 効果推定値の 95%信頼区間が相当な益と害の両方を含むため 2 段階グレードダウン
- g. 下痢は使用する栄養剤によって変化する可能性があるため、アウトカムの評価に問題がある。そのため 1 段階グレードダウン

Table 1-4-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそろくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671–89.
- 2) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2022;46:12–41.
- 3) 「日本人の食事摂取基準」策定検討会. 日本人の食事摂取基準(2020 年版). 2019 Dec [cited 2024 August 9]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>
- 4) Van Dyck L, Casaer MP, Gunst J. Autophagy and Its Implications Against Early Full Nutrition Support in Critical Illness. *Nutr Clin Pract* 2018;33:339–47.
- 5) Heyland DK, Patel J, Compher C, et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial. *Lancet* 2023;401:568–76.
- 6) Arabi YM, Al-Dorzi HM, Tamim H, et al. Replacing protein via enteral nutrition in a stepwise approach in critically ill patients: A pilot randomized controlled trial (REPLENISH pilot trial). *Clin Nutr ESPEN* 2021;44:166–72.
- 7) Chapple LS, Summers MJ, Bellomo R, et al. Use of a High-Protein Enteral Nutrition Formula to Increase Protein Delivery to Critically Ill Patients: A Randomized, Blinded, Parallel-Group, Feasibility Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45:699–709.
- 8) Dresen E, Siepmann L, Weißbrich C, et al. Is the amino acid pattern in medical nutrition therapy crucial for successfully attenuating muscle mass loss in adult ICU patients? Secondary analysis of a RCT. *Clin Nutr ESPEN* 2022;47:36–44.
- 9) Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, et al. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:795–805.
- 10) Fetterplace K, Deane AM, Tierney A, et al. Targeted Full Energy and Protein Delivery in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (FEED Trial). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:1252–62.
- 11) Jakob SM, Bütikofer L, Berger D, et al. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient—the SPIRIT trial. *Crit Care* 2017;21:140.
- 12) Nakamura K, Nakano H, Naraba H, et al. High protein versus medium protein delivery under equal total energy delivery in critical care: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2021;40:796–803.
- 13) van Zanten ARH, Petit L, De Waele J, et al. Very high intact-protein formula successfully provides protein intake according to nutritional recommendations in overweight critically ill patients: a double-blind randomized trial. *Crit Care* 2018;22:156.
- 14) Zhang Q, Zhou J, Zhu D, et al. Evaluation of the effect of high protein supply on diaphragm atrophy in critically ill patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Nutr Clin Pract* 2022;37:402–12.

CQ 1-5:重症患者において, 集中治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始すべきか?

Answer:重症患者において集中治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始することを強く推奨する(GRADE 1B:エビデンスの確実性=中)。

*ただし, 対象とした研究では, 経腸栄養が使用できる患者のみが組み入れられていた

1) 背景

重症患者に対して早期の経腸栄養は, 免疫臓器でもある腸管の構造・機能の維持により bacterial translocation の予防や全身の免疫能の維持といった感染予防の観点からも様々な栄養ガイドラインで推奨されている。しかし, 早期の定義は 24-72 時間と様々であり, いずれの定義に関しても病態生理学的な根拠はない。いくつかの研究で, 早期経腸栄養と死亡率低下との関連¹⁾が示唆されたが, 早期経腸栄養によって消化器合併症が増加し, ICU 滞在日数が延長するとの報告²⁾もあり, 一定の見解が得られていない³⁾。したがって, 集中治療における実行可能性が高い 48 時間を早期とし, 重症患者において, 集中治療開始後 48 時間以内の早期経腸栄養の益と害を評価することは, 臨床重要課題である。

2) 効果のバランス(Table 1-5-1)

16 件の RCT を用いたメタアナリシスを行った^{2,4-18)}。集中治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始することによる望ましい効果として, ICU 滞在日数(12RCT, n=729)に関する効果推定値は MD 2.4 日短い(95%CI:4.0 日短い~0.9 日短い), 人工呼吸期間(8RCT, n=346)に関する効果推定値は MD 1.9 日短い(95%CI:3.8 日短い~0.04 日短い), 感染性合併症(7RCT, n=366)に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 148 人少ない(95%CI:231 人少ない~19 人少ない), 握力(1RCT:n=100)に関する効果推定値は MD 1.1kg 高い(95%CI:0.2kg 高い~2.0kg 高い)であり, 望ましい効果は「大きい」と判断した。一方, 効果推定値が望ましくない効果の方向性にあるものはなかったことから, 望ましくない効果は「わずか」と判断した。以上より, 効果のバランスは「介入が優れている」とした。

3) その他の推奨根

一般的に早期の経腸栄養剤開始において, 増加する費用はわずかであると考えられる。米国での先行研究において, ICU 入室後 24 時間以内の経腸栄養開始は, 急性期病院の総費用を患者一人当たり 14,462 米ドル削減(95% CI:5,464 米ドル~23,669 米ドル)させたと報告されている¹⁹⁾。この報告は 24 時間以内と開始時期の違いはあるが, 早期経腸栄養開始の費用対効果は大きいことが予測される。治療開始後 48 時間以内の経腸栄養開始は, 栄養製剤を開始するタイミングの問題であり, 多くの施設において実行可能と思われる。

4) 判断の要約(Table 1-5-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPEN ガイドライン 2022 では, 経腸栄養の開始時期に関する CQ はない。ASPEN ガイドライン 2016 では, 経口摂取が不可能な場合, 経腸栄養を 24~48 時間以内に開始することが推奨されている²⁰⁾。ESPEN ガイドライン 2023 では, 経口摂取が不可能な場合, 経腸栄養を遅らせるよりも, 早期(48 時間以内)に経腸栄養を開始することが推奨されている²¹⁾。

6) 実施に関わる検討事項

今回の対象研究に組み入れられていた経腸栄養を開始できる患者に限っては、開始による望ましい効果が望ましくない効果を上回る可能性があり、容認性もおそらくあると考えられる。現状の結果を覆す大規模な研究が発表されない限りは、推奨が変更となる可能性は低い。

Table 1-5-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							対照	48 時間以内の 経養開始		
死亡（短期死亡）										
666 (12 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	44/327 (13.5%)	31/339 (9.1%)	RR 0.74 (0.48 to 1.15)	1,000 人あたり 35 人少ない (70 人少ない ～ 20 人多い)
ICU 滞在日数										
729 (12 RCT)	非常に深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	361	368	－	MD 2.44 日短い (4.01 日短い ～ 0.87 日短い)
人工呼吸期間										
346 (8 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	172	174	－	MD 1.91 日短い (3.77 日短い ～ 0.04 日短い)
感染性合併症										
366 (7 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕⊕○○ 低	69/182 (37.9%)	43/184 (23.4%)	RR 0.61 (0.39 to 0.95)	1,000 人あたり 148 人少ない (231 人少ない～19 人少ない)
握力										
100 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	⊕⊕⊕○ 中	50	50	－	MD 1.07kg 高い (0.16kg 高い ～ 1.98kg 高い)
すべての有害事象(下痢)										
205 (3 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	⊕⊕○○ 低	9/98 (9.2%)	6/107 (5.6%)	RR 0.61 (0.23 to 1.66)	1,000 人あたり 36 人少ない (71 人少ない ～ 61 人多い)
すべての有害事象(胃貯留)										
257 (4 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	⊕⊕○○ 低	28/123 (22.8%)	24/134 (17.9%)	RR 0.81 (0.35 to 1.85)	1,000 人あたり 43 人少ない (148 人少ない ～ 193 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- a. ほとんどの文献のバイアスリスクが中または高である
- b. Total sample size=666<800 であり, Optimal information size (OIS)を満たさない
- c. ほとんどの文献のバイアスリスクが高である
- d. I2 は 70%と高い。フォレストプロットの方向性は, 含まれる研究間で少し異なっている。
- e. Total sample size=366<800 であり, Optimal information size (OIS)を満たさない
- f. Total sample size=100<800 であり, Optimal information size (OIS)を満たさない
- g. Total sample size=205<800 であり, Optimal information size (OIS)を満たさない
- h. Total sample size=257<800 であり, Optimal information size (OIS)を満たさない

Table 1-5-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) Tian F, Heighes PT, Allingstrup MJ, et al. Early Enteral Nutrition Provided Within 24 Hours of ICU Admission: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Crit Care Med* 2018;46:1049-56.
- 2) Moses V, Mahendri N V, John G, et al Early hypocaloric enteral nutritional supplementation in acute organophosphate poisoning--a prospective randomized trial. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47:419-24.
- 3) Fuentes Padilla P, Martínez G, Vernooij RW, et al. Early enteral nutrition (within 48 hours) versus delayed enteral nutrition (after 48 hours) with or without supplemental parenteral nutrition in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD012340.
- 4) Yu A, Xie Y, Zhong M, et al. Comparison of the Initiation Time of Enteral Nutrition for Critically Ill Patients: At Admission vs. 24 to 48 Hours after Admission. *Emerg Med Int* 2021;2021:3047732.
- 5) Vivic VK, Radman M, Kovacic V. Early initiation of enteral nutrition improves outcomes in burn disease. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:543-7.
- 6) Sun JK, Zhang WH, Chen WX, et al. Effects of early enteral nutrition on Th17/Treg cells and IL-23/IL-17 in septic patients. *World J Gastroenterol* 2019;25:2799-808.
- 7) Sun JK, Mu XW, Li WQ, et al. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013;19:917-22.
- 8) Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al. Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001;17:91-4.
- 9) Peck MD, Kessler M, Cairns BA, et al. Early enteral nutrition does not decrease hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma* 2004;57:1143-9.
- 10) Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al. The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:1469-74.
- 11) Nguyen NQ, Besanko LK, Burgstad C, et al. Delayed enteral feeding impairs intestinal carbohydrate absorption in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:50-4.
- 12) Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004;23:527-32.
- 13) Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, et al. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;25:157-61.
- 14) Kaur N, Gupta MK, Minocha VR. Early enteral feeding by nasoenteric tubes in patients with perforation peritonitis. *World J Surg* 2005;29:1023-8.
- 15) Hong S, Hou K, Huang X, et al. Clinical study of early enteral nutrition on acute gastrointestinal injury and sequential organ failure. *Latin American Journal of Pharmacy* 2021;40:527-31.
- 16) Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al. Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *Journal of trauma* 1993;34:639-43; discussion 643-4.
- 17) Chourdakis M, Kraus MM, Tzellos T, et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:108-16.

- 18) Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al. Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1035-9.
- 19) Doig GS, Chevrou-Séverac H, Simpson F. Early enteral nutrition in critical illness: A full economic analysis using US costs. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013;5:429-36.
- 20) Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 2016;44:390-438.
- 21) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical Nutrition* 2019;38:48-79.

CQ1-6:循環動態不安定な重症患者において経腸栄養を行うことは、経腸栄養を行わない、もしくは経静脈栄養を行う場合と比較して有用か？

Answer:循環動態不安定な重症患者において経腸栄養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=非常に低い)。

1) 背景

腸管使用可能な重症患者において治療開始 48 時間以内の早期経腸栄養の開始が推奨されている^{1,2)}。一方で、高用量の昇圧剤の使用、大量輸液が必要な場合など循環動態が不安定な重症患者においては、腸管虚血などの重大な消化器合併症を増加させるという報告もあり、安全性への懸念がある^{1,2)}。循環動態不安定な重症患者において経腸栄養を行うことの益と害のバランスを明確にすることは重要な臨床課題である。

2) 効果のバランス

2 件の RCT を用いたメタアナリシスを行った^{3,4)}。循環動態不安定な重症患者に経腸栄養を行うことによる望ましい効果として、ICU 滞在日数 (1RCT, n=2410) に関する効果推定値は MD 1.0 日短い (95%CI: 1.7 日短い～0.3 日短い)、院内死亡 (2RCT, n=2441) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 87 人少ない (95%CI: 273 人少ない～396 人多い)、人工呼吸離脱期間 (2RCT, n=2441) に関する効果推定値は MD 5.3 日長い (95%CI: 7.7 日短い～18.2 日長い)、人工呼吸器関連肺炎 (2RCT, n=2441) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 4 人少ない (95%CI: 24 人少ない～21 人多い)、嘔吐 (2RCT, n=2441) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 31 人少ない (95%CI: 169 人少ない～581 人多い) であり、望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、望ましくない効果として、腸管虚血 (2RCT, n=2441) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 12 人多い (95%CI: 2 人多い～38 人多い) であり、望ましくない効果は「小さい」と判断した。望ましい効果と望ましくない効果はどちらも「小さい」であり、効果のバランスは拮抗している。よって「介入も比較対照もいずれも支持しない」と判断した。

3) その他の推奨根拠

これまで循環動態が不安定な患者への経腸栄養は行わないことが推奨されてきた。一方、実臨床においては、循環動態が不安定であっても、患者の病態によっては少量から経腸栄養を行うということも行われている⁵⁾。この理由として医療従事者の価値観の違いや患者の細かい病態の違いによる判断が影響していると考えられる。そのため、循環動態が不安定な患者に対して経腸栄養を行う事の容認性は「さまざま」になると判断した。効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」であることから、介入を推奨できないため、今回の推奨に至った。

4) 判断の要約 (Table 1-6-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPEN ガイドライン 2016 や、ESPEN ガイドライン 2023 において循環不安定な場合は経腸栄養の実施を避けるべきとしている^{1,2)}。ASPEN ガイドライン 2022 には類似 CQ はない⁶⁾。

6) 実施に関わる検討事項

採用した RCT は 2 つしかなく、大きな比重を占める論文が NUTRIREA-2 試験であるので留意すべきである。昇圧薬必要量や経腸栄養剤投与量はそれぞれの研究で異なっていた。また、エビデンスの確実性は非常に低い。いずれの栄養療法を選択するかについては、個々の症例ごとにショックの改善の有無に伴う蘇生輸液量や昇圧薬投与量、血中乳酸値の変化などを考慮して慎重に検討することが一般的に行われているが、それらを明確に支持する臨床データはない。経腸栄養を開始できないと判断した場合の経静脈栄養の開始の是非に関しては、CQ1-10 を参照のこと。

Table 1-6-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							対照群	経腸栄養群		
院内死亡										
2441 (2 RCT)	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	485/1224 (39.6%)	500/1217 (41.1%)	リスク比 0.78 (0.31～2.00)	1,000 人あたり 87 人少ない (273 人少ない ～ 396 人多い)
ICU 滞在日数										
2410 (1 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	1208	1202	–	MD 1 日短い (1.68 日短い ～ 0.32 日短い)
人工呼吸離脱期間										
2441 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	⊕○○○ 非常に低	1224	1217	–	MD 5.25 日長い (7.72 日短い ～ 18.22 日長い)
ICU 関連感染症										
2410 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕⊕○ 中	194/1208 (16.1%)	173/1202 (14.4%)	リスク比 0.90 (0.74～1.08)	1,000 人あたり 16 人少ない (42 人少ない ～ 13 人多い)
人工呼吸器関連肺炎										
2441 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕⊕○ 中	119/1224 (9.7%)	113/1217 (9.3%)	リスク比 0.96 (0.75～1.22)	1,000 人あたり 4 人少ない (24 人少ない ～ 21 人多い)
腸管虚血										
2441 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕⊕○○ 低	5/1224 (0.4%)	19/1217 (1.6%)	リスク比 3.82 (1.43～10.19)	1,000 人あたり 12 人多い (2 人多い ～ 38 人多い)
嘔吐										
2441 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	255/1224 (20.8%)	409/1217 (33.6%)	リスク比 0.85 (0.19～3.79)	1,000 人あたり 31 人少ない (169 人少ない ～ 581 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- a. バイアスリスクのため 1 段階ダウングレードした
- b. 異質性が高く 1 段階ダウングレードした
- c. 効果推定値の 95%信頼区間が null と相当な益の両方をまたぐため 1 段階ダウングレードした
- d. 効果推定値の 95%信頼区間が相当な益と相当な害の両方をまたぐため 2 段階ダウングレードした
- e. イベント数が OIS を満たさないため 1 段階ダウングレードした

Table 1-6-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不 確実性ま たはばら つきあり	重要な不 確実性ま たはばら つきの可 能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照 が 優れている	比較対照 が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照 の 費用対効果 が よい	比較対照 の費用対 効果がお そらくよい	介入も比較 対照もい ずれも支 持しな い	介入の費 用対効果 がおそらく よい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増 加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). J Parenter Enter Nutr 2016;40:159–211.
- 2) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2023; 42:1671–89.
- 3) Reignier J, Boissramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). Lancet 2018; 391:133–43.
- 4) Patel JJ, Kozeniecki M, Peppard WJ, et al. Phase 3 Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Early Trophic Enteral Nutrition With “No Enteral Nutrition” in Mechanically Ventilated Patients With Septic Shock. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020; 44:866–73.
- 5) Ohbe H, Jo T, Matsui H, et al. Differences in effect of early enteral nutrition on mortality among ventilated adults with shock requiring low-, medium-, and high-dose noradrenaline: a propensity-matched analysis: Clin Nutr 2020; 39:460–7.
- 6) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. J Parenter Enteral Nutr 2022; 46:12–41.

CQ1-7:経腸栄養での栄養投与量が不足している重症患者に、経静脈栄養を併用すべきか？

Answer:経腸栄養での栄養投与量が不足している重症患者に経静脈栄養を併用しないことを弱く推奨する(GRADE 2A:エビデンスの確実性=高)。

*対象となった研究の介入期間は集中治療開始後7～9日目までであり、それ以降の経静脈栄養併用に関しては本推奨の対象外である。

1) 背景

消化管が使用できるなら経腸栄養を行うことが生理的であるが、経腸栄養のみでは栄養投与量が不足することがしばしばある^{1,2)}。補足的に経静脈栄養を併用し栄養投与量が充足することで、予後改善が期待される一方で、overfeedingに陥る可能性もあり、感染性合併症の増加、高血糖等を生じる可能性がある^{3,4)}。そのため、経腸栄養での栄養投与量が不足している重症患者に対して経静脈栄養を併用する益と害を明らかにすることは重要である。

2) 効果のバランス(Table 1-7-1)

11件のRCTを用いたメタアナリシスを行った³⁻¹³⁾。経腸栄養での栄養投与量が不足している重症患者に、経静脈栄養を併用することによる望ましい効果として、短期死亡(6RCT, n=6731)、長期死亡(5RCT, n=6333)、人工呼吸期間(8RCT, n=6874)、SF-36 physical functioning domain(3RCT, n=1157)、有害事象(2RCT, n=4760)の効果はわずかであったことから、望ましい効果は「わずか」と判断した。一方、望ましくない効果として、ICU滞在日数(9RCT, n=6873)に関する効果推定値はMD 0.5日長い(95%CI:0.7日短い～1.7日長い)、感染性合併症(血流感染)(6RCT, n=6704)に関する効果推定値はRD 1000人あたり15人多い(95%CI:3人多い～29人多い)であり、望ましくない効果は「小さい」と判断した。なお、感染性合併症(全て)(6RCT, n=6655)を評価しても、効果推定値はRD 1000人あたり15人多い(95%CI:11人少ない～44人多い)となり、望ましくない効果は同じく小さかった。経静脈栄養を併用しないことに比べて併用することの望ましい効果は「わずか」で、望ましくない効果は「小さい」ことから、効果のバランスとして「比較対照がおそらく優れている」とした。

3) その他の推奨根拠

一般的な処置であり、どの病院においても実行可能性は高いといえる。経静脈栄養製剤は通常診療で利用されており、経静脈栄養製剤の1日当たりの薬価は1000～2000円程度であり、集中治療全体のコストに与える影響は少ない。中心静脈カテーテルの挿入に関して、稀ではあるが重大な合併症が報告されており¹⁴⁾、経静脈栄養のためだけに挿入する場合はそのリスクを考慮する必要がある。薬価、リスクを総合的に考慮しても、患者・家族の容認性について「おそらく、はい」としたが、効果のバランスで比較対照が優れていることから、今回の推奨に至った。

4) 判断の要約(Table 1-7-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPENガイドライン2022では補足的経静脈栄養を早期に行う臨床的に重要な有益性が無いことから、ICUに入室して1週間以内の補足的経静脈栄養は推奨していない¹⁵⁾。一方ESPENガイドライン2023では、ICUに入室して1週間以内に目標栄養投与量に到達しない場合、個々の

病状に応じて, ICU に入室して 4～7 日の間に投与されることが提案されている¹⁶⁾。

6) 実施に関わる検討事項

対象となった研究の介入期間は集中治療開始後7～9日目までであり, それ以降の経静脈栄養併用に関しては本推奨の対象外である。今回検討した研究では, 全て4日以内に補足的経静脈栄養を開始していた。したがって5日目以降の補足的経静脈栄養開始の是非に関しては不明である。また, 重度の栄養障害患者は研究の対象外になっていることにも留意しなければならない。

Table 1-7-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							経腸栄養	補足的経静脈栄 養		
長期死亡（60-/90-day）										
6333 (5 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	475/3176 (15.0%)	467/3157（14.8%）	RR 0.99 (0.88 to 1.11)	1,000 人あたり 1 人少ない (18 人少ない ～ 16 人多い)
短期死亡（ICU-/28-day）										
6731 (6 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	314/3382 (9.3%)	290/3349（8.7%）	RR 0.93 (0.80 to 1.08)	1,000 人あたり 6 人少ない (19 人少ない ～ 7 人多い)
人工呼吸期間										
6874 (8 RCT)	深刻でない	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	3454	3420	－	MD 0.08 日短い (0.87 日短い ～ 0.72 日長い)
ICU 滞在日数										
6873 (9 RCT)	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	3451	3422	－	MD 0.48 日長い (0.73 日短い ～ 1.68 日長い)
感染性合併症（全て）										
6655 (6 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	740/3346 (22.1%)	802/3309（24.2%）	RR 1.07 (0.95 to 1.20)	1,000 人あたり15人多い (11 人少ない ～ 44 人多い)
感染性合併症（血流感染）										
6704 (6 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	192/3370 (5.7%)	242/3334（7.3%）	RR 1.26 (1.05 to 1.51)	1,000 人あたり15人多い (3 人多い ～ 29 人多い)
SF-36 physical functioning domain										
1157 (3 RCT)	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	578	579	－	MD 2.48 高い (6.09 低い～ 11.06 高い)

Table 1-7-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
有害事象										
4760 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	437/2372 (18.4%)	428/2388 (17.9%)	RR 0.97 (0.86 to 1.10)	1,000 人あたり 6 人少ない (26 人少ない ~ 18 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SF-36: MOS 36-Item Short-Form Health Survey

a. 異質性のため 1 段階ダウングレードした (I²= 97%)

b. 異質性のため 1 段階ダウングレードした (I²= 96%)

c. 不精確さのため 1 段階ダウングレードした

d. バイアスリスクのため 1 段階ダウングレードした

e. 不精確さのため 2 段階ダウングレードした (効果推定値の 95%信頼区間が相당한益と相당한害の両方をまたぐ)

Table 1-7-2 判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確実 性またはばらつ きあり	重要な不確 実性またはば らつきの可 能性あり	重要な不確 実性またはば らつきはお そらくなし	重要な不確 実性またはば らつきはな し			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらくよ い	介入も比較 対照もいづ れも支持しな い	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) 東別府直紀, 讃井將満, 祖父江和哉, 他. 国際栄養調査から見える本邦 ICU における栄養療法の現状と問題点. 日集中医誌 2014; 21: 243-52.
- 2) Vallejo KP, Martínez CM, Adames AAM, et al. Current clinical nutrition practices in critically ill patients in Latin America: a multinational observational study. Crit Care 2017; 21: 227.
- 3) Caesar MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med 2011; 365: 506-17.
- 4) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. JAMA 2013; 309: 2130-8.
- 5) Abrishami R, Ahmadi A, Abdollahi M, et al. Comparison the inflammatory effects of early supplemental parenteral nutrition plus enteral nutrition versus enteral nutrition alone in critically ill patients. Daru 2010; 18: 103-6.
- 6) Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. Intensive Care Med 2017; 43: 1637-47.
- 7) Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, et al. Parental with enteral nutrition in the critically ill. Intensive Care Med 2000; 26: 893-900.
- 8) Berger MM, Pantet O, Jacquelin-Ravel N, et al. Supplemental parenteral nutrition improves immunity with unchanged carbohydrate and protein metabolism in critically ill patients: The SPN2 randomized tracer study. Clin Nutr 2019; 38: 2408-16.
- 9) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. Lancet 2013; 381: 385-93.
- 10) Ridley EJ, Davies AR, Parke R, et al. Supplemental parenteral nutrition versus usual care in critically ill adults: a pilot randomized controlled study. Crit Care 2018; 22:12.
- 11) Wishmeyer PE, Hasselmann M, Kummerlen C, et al. A randomized trial of supplemental parenteral nutrition in underweight and overweight critically ill patients: the TOP-UP pilot trial. Crit Care 2017; 21: 142.
- 12) Wu W, Zhong M, Zhu DM, et al. Effect of Early Full-Calorie Nutrition Support Following Esophagectomy: A Randomized Controlled Trial. J Parenter Enteral Nutr 2017; 41: 1146-54.
- 13) Xu B, Chen H, Zhang Q, et al. Supplemental parenteral nutrition improves patient outcomes after esophageal cancer surgery: A single-center randomized controlled study. Medicine (Baltimore) 2022; 101: e31893.
- 14) Japan Mediacal Safety Research Organiization. Analysis of deaths related to “Insertion/Removal of Central Venous Catheters” – Second report (Revised edition) –. 2023 March [cited 2024 Dec 28]. Available from: <https://file.medsafe.or.jp/files/teigen17english.pdf>
- 15) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. J Parenter Enteral Nutr 2022; 46:12-41.
- 16) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline:

Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2023; 42:1671–89.

CQ 1-8:重症患者の経腸栄養において、経胃投与よりも幽門後投与をすべきか？

Answer: 重症患者の経腸栄養において、経胃投与よりも幽門後投与をすることを弱く推奨する (GRADE 2D:エビデンスの確実性=非常に低い)。

1) 背景

重症患者の栄養投与では、消化管機能が維持されている場合、消化管を使用した栄養投与が生理的である。しかしながら、重症患者では胃蠕動低下が高い頻度で発生し¹⁾、胃内容物の排泄遅延や嘔吐により誤嚥することがある²⁾。また、胃蠕動低下に対しては消化管運動促進薬が提案されている³⁾が、これらの薬剤は重症患者の予後に影響を与えなかったとする報告も存在する²⁾。このことから、重症患者に対する消化管を使用した栄養投与の方法として、幽門後からの経腸栄養投与が選択肢となる。幽門後投与では十二指腸以遠の腸管への確実な投与に加え、誤嚥や嘔吐^{4,5)}のリスクが軽減されることが期待される。しかしながら、挿入手技の習熟度や挿入方法により経腸栄養あるいは栄養そのものの開始が遅れる可能性⁶⁾や、消化管出血⁴⁾や穿孔などの合併症を引き起こすリスクがある。そのため、幽門後からの経腸栄養投与を行うことの益と害を明らかにすることは重要である。

2) 効果のバランス (Table 1-7-1)

17 件の RCT を用いたメタアナリシスを行った⁴⁻²⁰⁾。幽門後投与による望ましい効果として、全死亡 (13RCT, n=1154) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 6 人少ない (95%CI: 50 人少ない～47 人多い)、ICU 滞在日数 (11RCT, n=941) に関する効果推定値は MD 1.4 日短い (95%CI: 2.9 日短い～0.2 日長い)、人工呼吸期間 (7RCT, n=622) に関する効果推定値は MD 2.2 日短い (95%CI: 3.4 日短い～1.0 日短い)、肺炎 (人工呼吸器関連肺炎または誤嚥性肺炎) (13RCT, n=1079) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 113 人少ない (95%CI: 158 人少ない～51 人少ない)、嘔吐 (8RCT, n=689) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 90 人少ない (95%CI: 153 人少ない～39 人多い) であり、望ましい効果は「中」と判断した。一方、望ましくない効果として、ICU 入室から経腸栄養開始までの時間 (4RCT, n=316) に関する効果推定値は MD 9.6 時間長い (95%CI: 0.5 時間短い～19.7 時間長い)、下痢 (8RCT, n=743) に関する効果推定値は RD 1000 人あたり 8 人多い (95%CI: 38 人少ない～72 人多い) であり、望ましくない効果は「小さい」と判断した。それぞれの相対価値を考慮した効果のバランスは「おそらく介入がすぐれている」と判断した。

3) その他の推奨根拠

一般的に経胃投与と幽門後投与に用いられるチューブでは、後者の方が高価であり、また、確実な幽門後投与には内視鏡下・放射線透視下で幽門後にチューブを挿入する必要がある。盲目的に挿入することは不可能ではないが成功率は術者の熟練度に影響される。また、挿入補助のためのデバイスも認可されているが、本邦内では一般的ではない。いずれの手段を用いても挿入が不可能な場合もある。そのため、全ての施設で常時挿入が可能なわけではなく、日常的に挿入が可能な施設は少ないと予想される。さらに、幽門後にチューブを挿入、管理するための施設、人力的な制限は多く、条件を満たしている施設ですら常時全ての患者に対する幽門後栄養の実行可能性は高いとはいえず、実行可能性は「さまざま」とした。上記のように効果のバランス、必要資源量、容認性などを総合的に判断して今回の推奨に至った。

4) 判断の要約 (Table 1-8-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

SSCG2021, ASPEN ガイドライン 2022 には, 経胃投与と幽門後投与についての推奨はない^{21,22)}。ESPEN ガイドライン 2023 では, 経胃投与に対する不耐性がある場合や, 誤嚥のリスクがある場合には幽門後投与も検討できると記載されている²³⁾。

6) 実施に関わる検討事項

幽門輪以遠にチューブを留置するための人的・資器材的な環境が必要であるため, 施設によっては経腸栄養開始の遅れの一因となり得る。また, 一般的に持続投与かつ注意深い投与速度が求められる。

国際的な観察研究では経腸栄養が可能な重症患者における幽門後投与の実施率は約 9%であり, 経胃投与が一般的であった²⁴⁾。誤嚥リスクが低い症例群のみを対象とした RCT はなく, そのような症例群では患者の合併症, 挿入・モニタリングに関わる資源, および医療機関の状況を鑑みたくえで総合的に幽門後栄養の是非を判断する必要があり, 誤嚥リスクが高い症例に対して幽門後投与を検討していくことが現実的と考えられる。

Table 1-8-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							経胃投与	幽門後投与		
全死亡										
1154 (13 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕⊕⊕○ 中	176/594 (29.6%)	169/560 (30.2%)	RR 0.98 (0.83 to 1.16)	1,000 人あたり6人少ない (50 人少ない ～ 47 人多い)
ICU 滞在日数										
941 (11 RCT)	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕○○○ 非常に低	484	457	–	MD 1.39 日短い (2.92 日短い ～ 0.15 日長い)
人工呼吸期間										
622 (7 RCT)	深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	320	302	–	MD 2.2 日短い (3.36 日短い ～ 1.04 日短い)
肺炎（人工呼吸関連肺炎または誤嚥性肺炎）										
1079 (13 RCT)	深刻 ^e	深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕○○○ 非常に低	156/554 (28.2%)	83/525 (15.8%)	RR 0.60 (0.44 to 0.82)	1,000 人あたり 113 人少ない (158 人少ない ～ 51 人少ない)
ICU 入室から経腸栄養開始までの時間										
316 (4 RCT)	深刻 ^b	深刻 ^g	深刻でない	深刻 ^h	なし	⊕○○○ 非常に低	163	153	–	MD 9.57 時間長い (0.52 時間短い～ 19.66 時間長い)
下痢										
743 (8 RCT)	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	⊕⊕○○ 低	62/380 (16.3%)	63/363 (17.4%)	RR 1.05 (0.77 to 1.44)	1,000 人あたり8人多い (38 人少ない ～ 72 人多い)
嘔吐										
689 (8 RCT)	深刻 ^b	深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^h	なし	⊕○○○ 非常に低	75/349 (21.5%)	37/340 (10.9%)	RR 0.58 (0.29 to 1.18)	1,000 人当たり 90 人少ない (153 人少ない ～ 39 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. Optimal information size を満たさないため 1 段階ダウングレードした

b. 研究の多くがバイアスリスクが高いため一段階ダウングレードした

c. 中等度から高度の異質性のため一段階ダウングレードした

- d. 効果推定値の 95%信頼区間が null と相当な益の両方をまたぐため一段階ダウングレードした
- e. いくつかの研究においてバイアスリスクが some concerns のため一段階ダウングレードした
- f. 中等度の異質性のため一段階ダウングレードした
- g. 高度の異質性のため一段階ダウングレードした
- h. 効果推定値の 95%信頼区間が null と相当な害の両方をまたぐため一段階ダウングレードした

Table 1-8-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較 対照もいずれ も支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Med* 2003;2:395-411.
- 2) Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care setting: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:1429-35.
- 3) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et.al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
- 4) Hsu CW, Sun SF, Lin SL, et al. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. *Crit Care Med* 2009;37:1866-72.
- 5) Wan B, Fu H, Yin J. Early jejunal feeding by bedside placement of a nasointestinal tube significantly improves nutritional status and reduces complications in critically ill patients versus enteral nutrition by a nasogastric tube. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24:51-7.
- 6) Montejo JC, Grau T, Acosta J, et al. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:796-800.
- 7) Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, et al. Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team. *Crit Care Med* 1992;20:1377-87.
- 8) Kortbeek JB, Haigh PI, Doig C. Duodenal versus gastric feeding in ventilated blunt trauma patients: a randomized controlled trial. *J Trauma* 1999;46:992-6
- 9) Kearns PJ, Chin D, Mueller L, et al. The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2000;28:1742-6.
- 10) Esparza J, Boivin MA, Hartshorne MF, et al. Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients. *Intensive Care Med* 2001;27:660-4.
- 11) Day L, Stotts NA, Frankfurt A, et al. Gastric versus duodenal feeding in patients with neurological disease: a pilot study. *J Neurosci Nurs* 2001;33:148-9, 155-9.
- 12) Boivin MA, Levy H. Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill. *Crit Care Med* 2001;29:1916-9.
- 13) Neumann DA, DeLegge MH. Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit: a prospective comparison of efficacy. *Crit Care Med* 2002;30:1436-8.
- 14) Davies AR, Froome PR, French CJ, et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:586-90.
- 15) White H, Sosnowski K, Tran K, et al. A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients. *Crit Care* 2009;13:R187.
- 16) Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2010;36:1532-9.
- 17) Huang HH, Chang SJ, Hsu CW, et al. Severity of illness influences the efficacy of enteral feeding route on clinical outcomes in patients with critical illness. *J Acad Nutr Diet* 2012 ;112:1138-46.

- 18) Friedman G, Flávia Couto CL, Becker M. Randomized study to compare nasojejunal with nasogastric nutrition in critically ill patients without prior evidence of altered gastric emptying. *Indian J Crit Care Med* 2015;19:71–5.
- 19) Zhu Y, Yin H, Zhang R, et al. Gastric versus postpyloric enteral nutrition in elderly patients (age ≥ 75 years) on mechanical ventilation: a single-center randomized trial. *Crit Care* 2018;22:170.
- 20) Ge W, Wei W, Shuang P, et al. Nasointestinal Tube in Mechanical Ventilation Patients is More Advantageous. *Open Med (Wars)* 2019;14:426–30.
- 21) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181–247.
- 22) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:12–41.
- 23) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671–89.
- 24) Bendavid I, Singer P, Theilla M, et al. NutritionDay ICU: A 7 year worldwide prevalence study of nutrition practice in intensive care. *Clin Nutr* 2017;36:1122–9.

CQ 1-9:重症患者の経胃栄養投与において、間欠投与よりも持続投与を行うべきか？

Answer:重症患者の経胃栄養投与において、間欠投与よりも持続投与を行うことを弱く推奨する (GRADE 2D:エビデンスの確実性＝非常に低い)。

1) 背景

重症患者において経腸栄養を行う場合、経胃による経腸栄養は持続投与もしくは間欠投与が行われる。持続投与では一日を通して連続的に栄養投与を行い、間欠投与では1日2-6回等に分割して栄養投与される。持続投与は注入速度が低く消化器合併症が少ないと考えられているが¹⁾、検査やリハビリなどの中断により目標投与量よりも総投与量が少なくなってしまう。一方で、間欠投与は持続栄養と比較して、タンパク質合成および消化ホルモン分泌の改善など、より自然なホルモンおよび代謝反応を促進する可能性があるが、重症患者においては消化器合併症が多いという報告がある²⁻⁴⁾。また間欠投与は夜間の経腸栄養管理をなくすこともできるが、投与毎の準備に関する看護業務が増えるというデメリットもある。したがって、持続投与と間欠投与の益と害のバランスを明確にすることは臨床的意義が大きく、重要臨床課題である。

2) 効果のバランス (Table 1-9-1)

10件のRCTを用いたメタアナリシスを行った^{1,5-13)}。経胃栄養投与において持続投与を行うことによる望ましい効果として、死亡(5RCT, n=458)に関する効果推定値はRD 1000人あたり55人少ない(95%CI:110人少ない～22人多い)、ICU滞在日数(3RCT, n=309)に関する効果推定値はMD 0.8日短い(95%CI:4.2日短い～2.6日長い)、人工呼吸期間(2RCT, n=161)に関する効果推定値はMD 2.3日短い(95%CI:5.4日短い～0.9日長い)、下痢(6RCT, n=385)に関する効果推定値はRD 1000人あたり40人少ない(95%CI:94人少ない～40人多い)であり、望ましい効果は「小さい」と判断した。一方、望ましくない効果として、感染性合併症(2RCT, n=267)に関する効果推定値はRD 1000人あたり235人多い(95%CI:204人少ない～1000人多い)、筋肉量低下率(1RCT, n=121)に関する効果推定値はMD 1.9%高い(95%CI:13.3%低い～17.1%高い)、嘔吐(3RCT, n=260)に関する効果推定値はRD 1000人あたり43人多い(95%CI:62人少ない～391人多い)であり、望ましくない効果は「小さい」と判断した。

望ましい効果と望ましくない効果はどちらも「小さい」ではあるが、望ましい効果には死亡、ICU滞在日数、人工呼吸期間等の、より重大なアウトカムが含まれており、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。

3) その他の推奨根拠

経胃栄養の持続投与に関して、侵襲的処置に比較すると患者や家族についての容認性への懸念は少ない。Ready-to-hang (RTH) 製剤を使用した持続投与に比して、間欠投与ではチューブ器材の交換回数が多くなるため、必要資源量は増加する。そのため、持続投与は資器材の交換回数が多回数の間欠投与に比べてコスト並びに人的リソース削減につながると考えられる。なお、推定されるコストの削減額に関しては、明確な金額を示すことは難しい。その理由は、資器材に関しては病院ごとに仕入額の相違があり、また投与法、間欠投与回数に関しては症例ごとの相違があるためである。

4) 判断の要約 (Table 1-9-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ESPEN ガイドライン 2023 においても間欠投与よりも持続投与を行うことを推奨している¹⁴⁾。ASPEN ガイドライン 2022 において類似した CQ はなかった¹⁵⁾。

6) 実施に関わる検討事項

採用した 10 論文に関して、間欠投与は 1 日 4 回投与が 2 論文, 6 回投与が 7 論文, 8 回投与が 1 論文 (3-4 時間毎, 夜間休憩が入るものもあり) であり, 投与回数が統一されていない。間欠投与の方法に関して、一定の投与量および投与回数での検討が必要と考えられる。

Table 1-9-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							間欠投与	持続投与		
死亡										
458 (5 RCTs)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕⊕⊕○ 中	63/229 (27.5%)	50/229 (21.8%)	RR 0.80 (0.60 to 1.08)	1,000 人あたり 55 人少ない (110 人少ない ~ 22 人多い)
ICU 滞在日数										
309 (3 RCTs)	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	155	154	–	MD 0.8 日短い (4.17 短い ~ 2.56 長い)
人工呼吸期間										
161 (2 RCTs)	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕⊕○○ 低	82	79	–	MD 2.26 日短い (5.39 短い ~ 0.88 長い)
感染性合併症										
267 (2 RCTs)	深刻 ^b	非常に深刻 ^e	深刻でない	非常に深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	46/135 (34.1%)	59/132 (44.7%)	RR 1.69 (0.40 to 7.17)	1,000 人あたり 235 人多い (204 人少ない ~ 1,000 人多い)
下痢										
385 (6 RCTs)	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	深刻 ^g	なし	⊕⊕○○ 低	40/191 (20.9%)	29/194 (14.9%)	RR 0.81 (0.55 to 1.19)	1,000 人あたり 40 人少ない (94 人少ない ~ 40 人多い)
筋肉量低下率										
121 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^h	なし	⊕⊕○○ 低	62	59	–	MD 1.9%高い (13.3 低い ~ 17.1 高い)
嘔吐										
260 (3 RCTs)	深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ⁱ	なし	⊕○○○ 非常に低	14/131 (10.7%)	23/129 (17.8%)	RR 1.40 (0.42 to 4.66)	1,000 人あたり 43 人多い (62 人少ない ~ 391 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- a. 効果推定値の 95%信頼区間は null と相当な害の両方をまたぐため一段階ダウングレードした
- b. すべてのランダム化試験が世話人を盲検化していないため一段階ダウングレードした
- c. 効果推定値の 95%信頼区間が相当な益と相当な害の両方をまたぐため二段階ダウングレードした
- d. 効果推定値の 95%信頼区間が null と相当な益の両方をまたぐため一段階ダウングレードした

- e. 信頼区間の重なり, 点推定値の差, 異質性により矛盾があるため二段階ダウングレードした
- f. 効果推定値の 95%信頼区間が相当な益と相当な害の両方をまたぐため二段階ダウングレードした
- g. 効果推定値の 95%信頼区間が null と相当な益の両方をまたぐため一段階ダウングレードした
- h. 効果推定値の 95%信頼区間が相当な益と相当な害の両方をまたぐため二段階ダウングレードした
- i. 効果推定値の 95%信頼区間が相当な益と相当な害の両方をまたぐため二段階ダウングレードした

Table 1-9-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

7) 文献

- 1) Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, et al. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract* 2002;17:118–22.
- 2) Ichimaru S. Methods of Enteral Nutrition Administration in Critically Ill Patients: Continuous, Cyclic, Intermittent, and Bolus Feeding. *Nutr Clin Pract* 2018;33:790–5.
- 3) Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2018;21:116–20.
- 4) Cabré E, Gassull MA. Complications of enteral feeding. *Nutrition* 1993;9:1–9.
- 5) MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007;63:57–61.
- 6) Serpa LF, Kimura M, Faintuch J, et al. Effects of continuous versus bolus infusion of enteral nutrition in critical patients. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003;58:9–14.
- 7) Chen YC, Chou SS, Lin LH, et al. The effect of intermittent nasogastric feeding on preventing aspiration pneumonia in ventilated critically ill patients. *J Nurs Res* 2006;14:167–80.
- 8) Maurya I, Pawar M, Garg R, et al. Comparison of respiratory quotient and resting energy expenditure in two regimens of enteral feeding – continuous vs. intermittent in head-injured critically ill patients. *Saudi J Anaesth* 2011;5:195–201.
- 9) Shahriari M, Rezaei E, Bakht LA, et al. Comparison of the effects of enteral feeding through the bolus and continuous methods on blood sugar and prealbumin levels in ICU inpatients. *J Educ Health Promot* 2015;4:95.
- 10) Mazaherpur S, Khatony A, Abdi A, et al. The Effect of Continuous Enteral Nutrition on Nutrition Indices, Compared to the Intermittent and Combination Enteral Nutrition in Traumatic Brain Injury Patients. *J Clin Diagn Res* 2016;10:JC01–JC05.
- 11) Nasiri M, Farsi Z, Ahangari M, et al. Comparison of Intermittent and Bolus Enteral Feeding Methods on Enteral Feeding Intolerance of Patients with Sepsis: A Triple-blind Controlled Trial in Intensive Care Units. *Middle East J Dig Dis* 2017;9:218–27.
- 12) McNelly AS, Bear DE, Connolly BA, et al. Effect of Intermittent or Continuous Feed on Muscle Wasting in Critical Illness: A Phase 2 Clinical Trial. *Chest* 2020;158:183–94.
- 13) Lee HY, Lee JK, Kim HJ, et al. Continuous versus Intermittent Enteral Tube Feeding for Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2022; 14:664
- 14) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671–89.
- 15) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:12–41.

CQ1-10: 経腸栄養が行えない重症患者における経静脈栄養の考え方は？

Answer: 一定期間経腸栄養が行えない重症患者では、唯一の栄養療法的手段となる経静脈栄養を行わないことは予後を悪化させるという考え方がある(BQ に対する情報提示)。

1) まとめ

経腸栄養が不可能な重症症例に対して、ICU 入室後の経静脈栄養投与の有無で比較した研究は乏しい。これまでに、経腸栄養が相対禁忌の患者に対する経静脈栄養投与を検討した RCT は 1 件のみである。また、経腸栄養の投与量が著しく低い患者を対象とした経静脈栄養の開始時期に関する RCT も 1 件あるが、対象患者の重症度は比較的軽度である。そのため、これらを根拠に推奨を作成することは困難である。しかし、上記の RCT の結果から、一定期間経腸栄養が行えない重症患者において栄養療法を行わないことは予後を悪化させる可能性が高いと考えられ、これは生理学的にも妥当性がある。

2) 背景および本 CQ の重要度

これまでの重症患者における栄養療法ガイドラインでは、2～3 日以内に十分な食事が摂取できない場合には栄養療法を行うことが推奨されており、感染性合併症のリスク低減や医療費削減を期待して、早期経腸栄養、すなわち ICU 入室 48 時間以内に経腸栄養を開始する事が推奨されている。しかしながら、早期に経腸栄養を開始できない症例に対する経静脈栄養の開始時期については、十分な検討がなされていない。早期経腸栄養の効果は、栄養投与が行えるという側面だけでなく、免疫機能の維持による感染症の発症リスクの低減などが期待されている。これに対し、循環動態が不安定な時期や炎症が強い時期に経静脈栄養を投与することは、腸管血流の低下を招く可能性や¹⁾、同じエネルギー投与量であったとしても経静脈栄養では体内に吸収されるエネルギー量がより多くなり、過剰投与につながる可能性がある²⁾。また、メタアナリシスの結果、経静脈栄養は経腸栄養に比して感染症発症率が高いことが示され、ASPEN ガイドライン 2016 では栄養障害のリスクが低い患者において ICU 入室後 1 週間の経静脈栄養開始は推奨されていない³⁾。本邦でも、これらの生理学的観点、並びに診療ガイドラインの推奨を受け、侵襲後 1 週間程度は経静脈栄養を開始しないことが推奨されていた経緯があり、経腸栄養を開始できない症例において、急性期の栄養療法が行われない症例が散見される。

しかしながら、近年の RCT において、ICU 入室後 24 時間もしくは 36 時間以内に開始した経腸栄養もしくは経静脈栄養による栄養投与が、死亡率や感染性合併症に差を生じさせないことが示され^{4,5)}、ASPEN ガイドライン 2022 では、経腸栄養と経静脈栄養の間に差は無いとの見解が表明されている⁶⁾。加えて、ESPEN ガイドライン 2023 では、栄養不良の症例で経腸栄養が禁忌の場合は経静脈栄養を早期に始めることが許容されており、経腸栄養が禁忌であるが栄養不良ではない症例では、ICU 入室後 3～7 日で経静脈栄養を始めるとされている⁷⁾。

このように、明確な根拠は乏しいものの、本 CQ に関する推奨は近年の各ガイドラインで変化しつつある。したがって、一定期間経腸栄養を開始できない症例に対して、経静脈栄養による害を懸念して経静脈栄養による栄養投与を行わないことの是非について、情報提供を行う必要がある。

3) 解説

現時点では、一定期間経腸栄養を開始出来ない症例に対して、経静脈栄養を開始することを推奨できる根拠は十分であるとはいえない。経腸栄養を開始する時期に関する RCT は散見され、晩期に比して早期に経腸栄養を開始することの優位性は明確に示されている。一方で、早期の

経静脈栄養の影響を調査したシステマティックレビューでは⁸⁾、早期に経静脈栄養を開始した群と比較対照群(水分や電解質は投与するが栄養療法は行わない)を比較した RCT は 1 件のみであり⁹⁾、その他は経腸栄養と補足的経静脈栄養、または補足的経静脈栄養と標準治療を比較した研究のみであった。なお、臨床的によく見られる、少量の経腸栄養しか投与できない場合に補足的経静脈栄養を追加するかどうかについての RCT も 1 件のみである¹⁰⁾。

以下に各 RCT の結果を情報提供する。ICU における経静脈栄養に関する RCT (Early PN trial) では、経腸栄養が相対禁忌の症例において経静脈栄養を早期に開始した群(割り付け後 44 分)と比較対照群(入室後平均 2.8 日で経腸栄養もしくは経静脈栄養を開始)を比較し、60 日死亡率や感染性合併症の発症率に差はなく、ICU 滞在日数や入院期間の大幅な短縮も認められなかった⁹⁾。しかし、早期経静脈栄養群では、人工呼吸期間は 0.47 日減少(95%CI:0.82 日減少～0.11 日減少; $P=0.01$)し、血液凝固障害日数も減少した。また、早期経静脈栄養群では、筋肉減少量および脂肪減少量が有意に少なく、上腕周囲径の減少も抑制され、有害事象の増加も認められなかったと報告された⁹⁾。また、予定腹部大手術を受け、かつ経腸栄養の投与量が少ない(投与目標量である女性 25kcal/kg/day, 男性 30kcal/kg/day の 30%以下)症例群において、経静脈栄養の開始時期で比較した RCT が 1 件ある¹⁰⁾。術後 3 日目に経静脈栄養を開始された早期群では、術後 8 日目以降に経静脈栄養を開始した晚期群と比較し、術後 3 日目から退院時までの院内感染の発生率は減少した(10/115 [8.7%] vs 21/114 [18.4%]; RD 9.7%, 95%CI:0.9% to 18.5%, $P=0.04$)¹⁰⁾。これらの RCT では、経腸栄養が投与できない症例群に対する経静脈栄養投与は少なくとも有害事象を生じず、利益が認められた。更に、経腸栄養と経静脈栄養を比較した RCT である CAROLIES trial および NUTRIREA-2 trial において、ICU 入室後 36 時間以内に開始された経腸栄養および経静脈栄養の投与量がほぼ同等であれば、死亡率や感染症発症率に差はないことが示されており^{4,5)}、栄養投与を行わないことは患者の予後を悪化させる可能性が高いこと、経腸栄養が行えない場合は、経静脈栄養による栄養療法を行うことで予後の悪化を避けうることを示唆されている。しかしながら、経腸栄養を行えない状況で、いつから経静脈栄養を開始すべきかという問いに答えを出すことは、介入時期の異なる上記 RCT からはできなかった^{9,10)}。また、ある程度の日数経腸栄養がない状況が継続することを含意し、本 CQ では一定期間という言葉を用いて「一定期間経腸栄養が行えない重症患者では」と記載することとした。

まとめると、一定期間経腸栄養が行えない症例において、唯一の栄養療法の手段である経静脈栄養を行わないことは予後を悪化させる可能性がある。しかしながら更なるデータの集積が必要である。

4) 文献

- 1) Gatt M, MacFie J, Anderson AD, et al. Changes in superior mesenteric artery blood flow after oral, enteral, and parenteral feeding in humans. *Critical care medicine* 2009;37:171-6.
- 2) Chapple LS, Kouw IWK, Summers MJ, et al. Muscle Protein Synthesis after Protein Administration in Critical Illness. *Am J Respir Critical Care Med* 2022;206:740-9.
- 3) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211.
- 4) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the route of early nutritional support in

critically ill adults. *The New England journal of medicine* 2014;371:1673-84.

- 5) Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018;391:133-43.
- 6) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 2022;46:12-41.
- 7) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clinical nutrition* 2023;42:1671-89.
- 8) Sharma, SK, Rani R, Thakur K. Effect of Early Versus Delayed Parenteral Nutrition on the Health Outcomes of Critically Ill Adults: A Systematic Review. *Journal of critical care medicine* (Universitatea de Medicina si Farmacie din Targu-Mures) 2021;7:160-9.
- 9) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309: 2130-8.
- 10) Gao X, Liu Y, Zhang L, et al. Effect of Early vs Late Supplemental Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA surgery* 2022;157:384-93.

WG2. 栄養療法における特定の栄養素

CQ2-1: 重症患者において、 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を行うべきか？

Answer: 重症患者において、 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C: エビデンスの確実性=低)。

*ただし、 ω -3 系脂肪酸の投与量に関しては検討していない。

1) 背景

エイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸に代表される ω -3 系脂肪酸は、炎症性サイトカインの産生に関与するアラキドン酸などの ω -6 系脂肪酸と異なり、炎症性エイコサノイド(プロスタグランジン I_2 , ロイコトリエン B_4 等)の産生を抑制し抗炎症作用を示す¹⁾。さらに、 ω -3 系脂肪酸は炎症収束作用を有するメディエーター(レゾルビン、プロテクチン、マレシンなど)の産生に関与し炎症部位における好中球浸潤の抑制やマクロファージによる障害細胞の貪食促進による炎症抑制作用も報告されている²⁾。そのため、敗血症や Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) などのサイトカインや炎症性メディエーターが病態悪化に関与する重症患者では ω -3 系脂肪酸の抗炎症作用による予後改善が期待されている¹⁾。しかし、 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養剤の効果は、一定の効果が示されておらず、当ガイドラインで扱う重要な課題であると判断した。現在、臨床現場には、様々な量の ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養剤があり、食品や薬剤を追加する選択肢もある。一方で、本邦では ω -3 系脂肪酸を高い用量で含有した経腸栄養剤は販売中止になっている。そのような現状も考慮し介入を投与量によらず ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養の施行全てとした。なお、 ω -3 系脂肪酸を企図して強化した経腸栄養の施行に関しても感度分析を行った。加えて、 ω -3 系脂肪酸のボラス投与は有害事象増加と関連すると報告されており³⁾、 ω -3 系脂肪酸のボラス投与に関しても感度分析を行った。

2) 効果のバランス (Table 2-1-1)

41 件の RCT (n = 5251) を評価した³⁻⁴³⁾。望ましい効果として、ICU 滞在日数は平均差 2.0 日短い (0.8 日短い~3.2 日短い)、感染性合併症は 1000 人あたり 42 人少ない (111 人少ない~42 人多い)、人工呼吸期間は平均差 1.8 日短い (0.4 日短い~3.1 日短い) であった。短期死亡・身体機能 (HR-QoL)・筋肉量減少はわずかな効果を認めた。よって、望ましい効果は小さいと判断した。有害事象も含めて望ましくない効果は認められなかった。効果のバランスを総合的に判断しおそらく、介入が優れているとした (Table 2-1-1)。

ω -3 系脂肪酸を企図して強化した経腸栄養施行に関する感度分析では、望ましい効果は小さい、望ましくない効果はわずかであり、効果のバランスを総合的に判断しおそらく、介入が優れているとした (付録)。

3) その他の推奨根拠

ω -3 系脂肪酸を投与する場合、栄養剤、薬剤の内容の違いであるため道義的・倫理的な問題はなく、望ましくない効果もないことから許容可能であると考えられる。一般に流通している製剤も多く、コスト増加もわずかであり、当該介入は十分実行可能である。

4) 判断の要約 (Table 2-1-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ESPEN ガイドライン 2023 では、「栄養投与範囲内の ω -3 系脂肪酸の強化した経腸栄養剤の投与をしても良い」としている。また、「高用量の ω -3 系脂肪酸のルーチン投与とボラス投与はすべきでない」としている⁴⁴⁾。

ARDS 診療ガイドライン 2021 では、「ARDS 患者に ω -3 系脂肪酸の含有率が高い経腸栄養を行うことを条件付きで推奨する(条件付き推奨/非常に弱い確実性のエビデンス:GRADE 2D)」としている⁴⁵⁾。

ASPEN ガイドライン 2022 では、 ω -3 系脂肪酸を含めた免疫調整栄養に関しては、今回は取り扱わずに将来的に別なガイドラインを作成するという記載となっている⁴⁶⁾。

6) 実施に関わる検討事項

現時点で、 ω -3 系脂肪酸の至適投与量は不明である⁴⁶⁾。本邦では、単独の経腸栄養剤での ω -3 系脂肪酸の高用量の投与は難しく、 ω -3 系脂肪酸の高用量の投与を目標とする場合、追加の薬剤や食品が必要になる。 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養のボラス投与に関する感度分析で、今回の主解析や他の介入における感度分析ではみられなかった望ましくない効果が人工呼吸器離脱期間(平均差 1.5 日短い [5.5 日短い~2.4 日長い])、全有害事象(1000 人あたり 402 人多い [347 人少ない~1000 人多い])で認められた(付録)。そのため、 ω -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を施行する際、ボラス投与には注意を要する。

7) 文献

- 1) Troesch B, Eggersdorfer M, Laviano A, et al. Expert Opinion on Benefits of Long-Chain Omega-3 Fatty Acids (DHA and EPA) in Aging and Clinical Nutrition. *Nutrients*. 2020;12.
- 2) Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510:92-101.
- 3) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2011;306:1574-81.
- 4) Cerra FB, Lehmann S, Konstantinides N, et al. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and menhaden oil is independent of nitrogen balance. *Nutrition*. 1991;7:193-9.
- 5) Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larssen CA, et al. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy*. 1994;14:314-20.
- 6) Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med*. 1995;23:436-49.

- 7) Kemen M, Senkal M, Homann HH, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-omega-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. *Crit Care Med.* 1995;23:652-9.
- 8) Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, et al. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma.* 1997;42:933-40; discussion 40-1.
- 9) Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med.* 1997;25:1489-96.
- 10) Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, et al. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition.* 1998;14:165-72.
- 11) Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med.* 1999;27:1409-20.
- 12) Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2000;28:643-8.
- 13) Caparros T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001;25:299-308; discussion -9.
- 14) Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group. *Crit Care Med.* 1998;26:1164-72.
- 15) Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med.* 2005;31:524-32.
- 16) Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. *Crit Care.* 2011;15:R144.
- 17) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2006;34:1033-8.
- 18) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med.* 2008;36:131-44.
- 19) Mudge LA, Watson DI, Smithers BM, et al. Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing

- surgical resection of oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2018;105:1262–72.
- 20) Grau-Carmona T, Moran-Garcia V, Garcia-de-Lorenzo A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr*. 2011;30:578–84.
 - 21) Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2011;39:1655–62.
 - 22) Elamin EM, Miller AC, Ziad S. Immune Enteral Nutrition Can Improve Outcomes in Medical-Surgical Patients with ARDS: A Prospective Randomized Controlled Trial. *J Nutr Disord Ther*. 2012;2:109.
 - 23) Hosny M, Nahas R, Ali S, et al. Impact of oral omega-3 fatty acids supplementation in early sepsis on clinical outcome and immunomodulation. *Egyptian journal of critical care medicine*. 2013;1:119–26.
 - 24) Mahmoud WH, Mostafa W, Abdel-Khalek AH, et al. Effect of immune-enhancing diets on the outcomes of patients after major burns. *Ann Burns Fire Disasters*. 2014;27:192–6.
 - 25) Parish M, Valiyi F, Hamishehkar H, et al. The Effect of Omega-3 Fatty Acids on ARDS: A Randomized Double-Blind Study. *Adv Pharm Bull*. 2014;4:555–61.
 - 26) Peake SL, Davies AR, Deane AM, et al. Use of a concentrated enteral nutrition solution to increase calorie delivery to critically ill patients: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100:616–25.
 - 27) van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:514–24.
 - 28) Yoneda H, Shirao S, Nakagawara J, et al. A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study. *World Neurosurg*. 2014;81:309–15.
 - 29) Kagan I, Cohen J, Stein M, et al. Preemptive enteral nutrition enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in severe multiple trauma: a prospective, randomized, double-blind study. *Intensive Care Med*. 2015;41:460–9.
 - 30) Mesejo A, Montejo-Gonzalez JC, Vaquerizo-Alonso C, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care*. 2015;19:390.
 - 31) Shirai K, Yoshida S, Matsumaru N, et al. Effect of enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2015;3:24.
 - 32) Petros S, Horbach M, Seidel F, et al. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.

2016;40:242-9.

- 33) Jakob SM, Butikofer L, Berger D, et al. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient—the SPIRIT trial. *Crit Care*. 2017;21:140.
- 34) Noguchi H, Nishi D, Matsumura K, et al. Limited effect of omega-3 fatty acids on the quality of life in survivors of traumatic injury: A randomized, placebo-controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2017;127:1-5.
- 35) Tihista S, Echavarria E. Effect of omega 3 polyunsaturated fatty acids derived from fish oil in major burn patients: A prospective randomized controlled pilot trial. *Clin Nutr*. 2018;37:107-12.
- 36) Fetterplace K, Deane AM, Tierney A, et al. Targeted Full Energy and Protein Delivery in Critically Ill Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial (FEED Trial). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018;42:1252-62.
- 37) Ibrahim ES. Enteral nutrition with omega-3 fatty acids in critically ill septic patients: A randomized double-blinded study. *Saudi J Anaesth*. 2018;12:529-34.
- 38) Soltani F, Rashidi M, Akhondzadeh R, et al. The effect of omega-3 fatty acids prescription on serum levels of IL-6 and IL-1 β in patients with traumatic brain injury. *Medical studies/studia medyczne*. 2018;34:276-80.
- 39) Supinski GS, Netzel PF, Westgate PM, et al. A randomized controlled trial to determine whether beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and/or eicosapentaenoic acid improves diaphragm and quadriceps strength in critically ill mechanically ventilated patients. *Crit Care*. 2021;25:308.
- 40) Naghibi T, Shafigh N, Mazloomzadeh S. Role of omega-3 fatty acids in the prevention of delirium in mechanically ventilated patients. *J Res Med Sci*. 2020;25:10.
- 41) Carteron L, Samain E, Winiszewski H, et al. Semi-elemental versus polymeric formula for enteral nutrition in brain-injured critically ill patients: a randomized trial. *Crit Care*. 2021;25:31.
- 42) Chao K, Wang D, Yang H, et al. Beneficial Effect of Immune-Enhanced Enteral Nutrition on Immune Function in Patients With Severe Neurological Diseases: A Single-Center Randomized Controlled Trial. *Front Nutr*. 2021;8:685422.
- 43) Nakamura K, Nakano H, Naraba H, et al. High protein versus medium protein delivery under equal total energy delivery in critical care: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2021;40:796-803.
- 44) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2023;42:1671-89.
- 45) 一般社団法人日本集中治療医学会/一般社団法人日本呼吸器学会 一. ARDS 診療ガイドライン 2021. 日本集中治療医学会雑誌. 2022;29:295-332.
- 46) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and

Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46:12-41.

Table 2-1-1. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							対象	ω-3 系強化		
短期死亡率										
4717 (33 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^b	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	539/2342 (23.0%)	522/2375 (22.0%)	RR 0.96 (0.87 to 1.07)	1,000 人あたり 9 人少ない (30 人少ない ～ 16 人多い)
ICU 滞在日数										
3875 (30 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻 ^b	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	1938	1937	－	MD 1.98 日短い (0.8 日短い ～ 3.16 日短い)
感染性合併症										
2224 (15 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻 ^b	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	523/1128 (46.4%)	474/1096 (43.2%)	RR 0.91 (0.76 to 1.09)	1,000 人あたり 42 人少ない (111 人少ない ～ 42 人多い)
人工呼吸期間										
3198 (26 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^c	深刻 ^b	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	1613	1585	－	MD 1.77 日短い (0.41 日短い ～ 3.12 日短い)
健康関連 QOL										
216 (2 RCT)	非常に深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^{b,e}	深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	111	105	－	－SMD 0.07 高い (0.19 低い ～ 0.34 高い)
全ての有害事象										
1691 (8 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	467/838 (55.7%)	476/853 (55.8%)	RR 1.00 (0.92 to 1.08)	1,000 人あたり 0 人少ない (45 人少ない ～ 45 人多い)
筋肉量										
171 (2 RCT)	非常に深刻 ^d	深刻 ^c	深刻 ^b	深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	81	90	－	SMD 0.17 高い (0.55 低い ～ 0.89 高い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD:標準化平均差

- a. バイアスのリスクが高く、寄与率が 40%未満のため1段階ダウングレードした。
- b. タンパク質強化や高カロリー摂取などの ω 3の強化に焦点を当てていない研究もあり、 ω 3強化と一部異なる可能性があることから 1 段階ダウングレードした。
- c. 研究間で高度の異質性があるが、信頼区間が重なりがあるため1段階ダウングレードした。
- d. バイアスのリスクが高く、寄与率が 40%以上のため2段階ダウングレードした。
- e. アウトカム期間が異なるため1段階グレードダウンした。
- f. OIS が満たされていないため、1段階ダウングレードした。

Table 2-1-2. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-2: 重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養を行うべきか？

Answer: 重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養を行わないことを弱く推奨する (GRADE2D:エビデンスの確実性＝非常に低い)。

＊ただし、グルタミンの投与量に関しては検討していない。

1) 背景

グルタミンは免疫細胞の増殖、サイトカインの産生、マクロファージの食食能や好中球の殺菌力などに寄与する重要な栄養素であり、“免疫系の燃料”と言われている¹⁾。観察研究では、血中グルタミン濃度は侵襲により急激に低下し、低いグルタミン濃度が、死亡率・合併症と関連すると報告されている²⁾。そのため、健常者では非必須アミノ酸であるが、侵襲下では条件付き必須アミノ酸とも呼ばれている。したがって、重症患者ではグルタミンの投与の有効性に関して多くの研究が行われてきた。しかし、グルタミンの静脈投与によって死亡率が上昇し、特に多臓器不全がある重症患者で死亡と関連したという結果もある³⁾。一方で、重症熱傷患者などではグルタミンの経腸投与の臨床効果が示されているものもあり⁴⁾、2022年には重症熱傷患者に対するグルタミンの経腸投与の大規模研究が報告された⁵⁾。そのため、その有効性を検証する意義は大きく、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。

2) 効果のバランス (Table 2-2-1)

23 件の RCT (n = 3402) を評価した⁵⁻²⁷⁾。望ましい効果として、感染症は 1000 人あたり 23 人少ない (103 人少ない～75 人多い)、すべての有害事象は 1000 人あたり 20 人少ない (90 人少ない～78 人多い) であった。一方で望ましくない効果として、全死亡は 1000 人あたり 3 人多い (29 人少ない～36 人多い)、ICU 滞在日数は平均差 1.8 日長い (0.1 日短い～3.7 日長い)、人工呼吸期間は平均差 0.5 日長い (0.5 日短い～1.5 日長い)、下痢は 1000 人あたり 56 人多い (10 人多い～118 人多い) であった。望ましい効果と望ましくない効果はともに小さいと判断し、介入も比較対照もいずれも支持しないとした。一般的に感染症や有害事象よりも死亡、人工呼吸期間や ICU 滞在日数の方が相対的価値は高く、総合的に判断し、弱い非推奨とした。

3) その他の推奨根拠

グルタミンを強化した経腸栄養剤の使用に関して、道義的、倫理的に問題はなく一般的に流通している製剤も多く、コスト増加もわずかであり、実行可能な介入である。一方で、使用に伴い、下痢が増加する可能性があり、容認性を考えるにあたって考慮すべきかもしれない。

4) 判断の要約 (Table 2-2-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPEN ガイドライン 2022 では、免疫調整栄養に関しては取り扱わず、将来的に別なガイドラインを作成するという記載がなされている²⁸⁾。ESPEN ガイドライン 2023 では、「重症熱傷へのグルタ

ミンの経腸投与は推奨する」としている一方で、「重症熱傷/外傷以外の重症患者には行うべきでない」としている³⁰⁾。

6) 実施に関わる検討事項

重症患者全体においては、グルタミンを強化した栄養剤の使用により、有益性、有害性のいずれかが上回るとはいえない。また、これまでも多数のランダム化比較試験が施行されており、今後グルタミン投与による重症患者全体への効果が示される可能性は低いと考えられる。ただし、対象患者を限定した場合にはグルタミンの有益性が示される可能性があり、今後も研究が待たれる。

7) 文献

- 1) Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, et al. Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. *Nutrients* 2018; 10. DOI:10.3390/nu10111564.
- 2) Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, et al. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome. *Clin Sci (Lond)* 2012; 122: 591-7.
- 3) Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 1489-97.
- 4) van Zanten ARH, Dhaliwal R, Garrel D, et al. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 294.
- 5) Heyland DK, Wibbenmeyer L, Pollack JA, et al. A Randomized Trial of Enteral Glutamine for Treatment of Burn Injuries. *N Engl J Med* 2022; 387: 1001-10.
- 6) Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996; 224: 531-40; discussion 540-3.
- 7) Jones C, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999; 15: 108-15.
- 8) Houdijk AP, Nijveldt RJ, van Leeuwen PA. Glutamine-enriched enteral feeding in trauma patients: reduced infectious morbidity is not related to changes in endocrine and metabolic responses. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: S52-8.
- 9) Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002; 18: 716-21.
- 10) Hall JC, Dobb G, Hall J, et al. A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical illness. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1710-6.
- 11) Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, et al. Comparison of a immunonutrition formula enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86: 552-61.

- 12) Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al. Decreased mortality and infectious morbidity in adult burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 2003; 31: 2444-9.
- 13) Falcão de Arruda IS, de Aguilar-Nascimento JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 287-92.
- 14) Kieft H, Roos AN, van Drunen JDE, Bindels AJGH, Bindels JG, Hofman Z. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31: 524-32.
- 15) Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP* 2006; 7: 361-71.
- 16) Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, Cerovic O, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31: 119-26.
- 17) Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007; 62: 125-31; discussion 131-2.
- 18) Kumar S, Kumar R, Sharma SB, et al. Effect of oral glutamine administration on oxidative stress, morbidity and mortality in critically ill surgical patients. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 70-3.
- 19) McQuiggan M, Kozar R, Sailors RM, et al. Enteral glutamine during active shock resuscitation is safe and enhances tolerance of enteral feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 28-35.
- 20) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 131-44.
- 21) Schneider A, Markowski A, Momma M, et al. Tolerability and efficacy of a low-volume enteral supplement containing key nutrients in the critically ill. *Clin Nutr* 2011; 30: 599-603.
- 22) van Zanten ARH, Sztark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 514-24.
- 23) Mahmoud WH, Mostafa W, Abdel-Khalek AH, et al. Effect of immune-enhancing diets on the outcomes of patients after major burns. *Ann Burns Fire Disasters* 2014; 27: 192-6.
- 24) Singh N, Mishra SK, Sachdev V, et al. Effect of oral glutamine supplementation on gut permeability and endotoxemia in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Pancreas* 2014; 43: 867-73.

- 25) Chávez-Tostado M, Carrillo-Llamas F, Martínez-Gutiérrez PE, et al. Oral glutamine reduces myocardial damage after coronary revascularization under cardiopulmonary bypass. A randomized clinical trial. *Nutr Hosp* 2017; 34: 277-83.
- 26) Arutla M, Raghunath M, Deepika G, et al. Efficacy of enteral glutamine supplementation in patients with severe and predicted severe acute pancreatitis- A randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol* 2019; 38: 338-47.
- 27) Nakamura K, Kihata A, Naraba H, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Complex on Muscle Volume Loss in Critically Ill Patients: A Randomized Control Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020; 44: 205-12.
- 28) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022; 46: 12-41.
- 29) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023; 42: 1671-89

Table 2-2-1. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスのリ スク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							対照群	グルタミン群		
死亡率(院内, 30 日,180 日)										
3195 (18 RCTs)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが 強く疑われる ^a	⊕⊕⊕○ 中	515/1593 (32.3%)	516/1602 (32.2%)	RR 1.01 (0.91 ~ 1.11)	1000 人あたり3人多い (29 人少ない ~ 36 人多い)
ICU 滞在日数										
3034 (17 RCTs)	深刻 ^b	非常に深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	出版バイアスが 強く疑われる ^a	⊕○○○ 非常に低	1511	1523	-	MD1.82 日長い (0.07 日短い ~ 3.7 日長い)
人工呼吸期間										
1990 (11 RCTs)	深刻 ^b	非常に深刻 ^e	深刻でない	深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	989	1001	-	MD0.48 日長い (0.51 日短い ~ 1.47 日長い)
感染性合併症										
1197 (8 RCTs)	深刻でない	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	277/590 (46.9%)	288/607 (47.4%)	RR 0.95 (0.78 ~ 1.16)	1000 人あたり 23 人少ない (103 人少ない ~ 75 人多い)
下痢										
799 (6 RCTs)	深刻 ^h	深刻でない	深刻でない	深刻 ⁱ	なし	⊕⊕○○ 低	49/402 (12.2%)	65/397 (16.4%)	RR 1.46 (1.08 ~ 1.97)	1000 人あたり 56 人多い (10 人多い ~ 118 人多い)
すべての有害事象										
1825 (3 RCTs)	深刻でない	深刻 ^j	深刻でない	非常に深刻 ^k	なし	⊕○○○ 非常に低	265/913 (29.0%)	270/912 (29.6%)	RR 0.93 (0.69 ~ 1.27)	1000 人あたり 20 人少ない (90 人少ない ~ 78 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD:標準化平均差

a. ファンネルプロットを視覚的に評価し, 出版バイアスの存在が強く疑われたため, 1 段階ダウングレードした。

- b. ドメイン 2 及び 5 に高いバイアスリスクがあると判断し、バイアスのリスクは「深刻」と判断し1段階ダウングレードした。
- c. $I^2=71\%$ であり、かつシステマティックレビューに含まれる効果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果、「非常に深刻」と判断し 2 段階ダウングレードした。
- d. 総サンプル数が 3034 と最適情報量(OIS)を満たしているものの、95%信頼区間の幅が広く、「効果なし」と「相当な害」を含むことから、不精密さを「深刻」と判断し、1 段階ダウングレードした。
- e. $I^2=42\%$ 、かつフォレストプロットの視覚的評価により臨床的異質性が軽度存在すると判断されたことから、非一貫性は「深刻」と判断し、1 段階ダウングレードした。
- f. 総サンプルサイズが 1990 と最適情報量(OIS)を満たしているものの、95%信頼区間の幅が広く、「効果なし」と「重大な害」を含むことから、不精密さを「深刻」と評価し、1 段階ダウングレードした。
- g. $I^2=48\%$ であり、かつフォレストプロットの視覚的評価により臨床的異質性が軽度存在すると判断されたことから、非一貫性は「深刻」と判断し、1 段階ダウングレードした。
- h. ドメイン 3, 5 において高いバイアスリスクがあると判断し、バイアスのリスクは「深刻」と判断し1段階ダウングレードした。
- i. 総サンプルサイズが 799, イベント数が 114 と、最適情報量(OIS)を満たしておらず、1 段階のダウングレードした。
- j. $I^2=39\%$ 、かつフォレストプロットの視覚的評価により臨床的異質性が軽度存在すると判断されたことから、非一貫性は「深刻」と判断し、1 段階ダウングレードした。
- k. 総サンプルサイズが 1825, イベント数が 535 と最適情報量(OIS)を満たしているものの 95%信頼区間の幅が広く信頼区間は「相当な益」と「相当な害」を含むことから、2 段階ダウングレードした。

Table 2-2-2. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-3:重症患者において、半消化態栄養剤または天然濃厚流動食より、消化態栄養剤または成分栄養剤による経腸栄養を行うべきか？

Answer: 重症患者において、窒素源を意図した消化態栄養剤または成分栄養剤による経腸栄養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＝非常に低い)。

＊ただし、短腸症候群や膵外分泌機能不全などの吸収不良症候群を指摘されている症例や腸管不耐などの症例に限定した検討はできていない。また天然濃厚流動食や半消化態栄養の有益性を示すものではない。

1) 背景

重症患者は、膵外分泌機能の低下や腸管粘膜障害を起こす可能性がある¹⁾。そのため、窒素源がタンパク質である天然濃厚流動食、半消化態栄養剤に比し、窒素源がアミノ酸や低分子ペプチド、部分加水分解物からなる消化態栄養剤または成分栄養剤は、理論上は消化吸収時に有利であることが指摘されている²⁾。したがって、重症患者の腸管不耐を減らしエネルギーやタンパク質の摂取量や吸収量増加に寄与するなどアウトカムを改善する可能性があるが、その有効性は明らかではない³⁾。また、消化態栄養剤または成分栄養剤は、重症患者の下痢を減らす可能性がある。下痢は、重症患者の皮膚障害の原因となり、QOL を損なうだけでなく、医療スタッフの負担にもなる。したがって、重症患者に消化態栄養剤または成分栄養剤を使用することの有効性について検討する意義は大きく、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。

2) 効果のバランス (Table 2-3-1)

12 件の RCT を評価した⁴⁻¹⁵⁾。望ましい効果として、ICU 滞在日数は平均差 1.2 日短い (95% CI: 2.4 日短い～0.08 日短い)、人工呼吸期間は平均差 0.6 日短い (95% CI: 1.4 日短い～0.2 日長い)、下痢は 1000 人あたり 28 人少ない (95% CI: 118 人少ない～104 人多い)であった。望ましくない効果として、全死亡は、1000 人あたり 23 人多い (95% CI: 19 人少ない～87 人多い)、感染性合併症は、1000 人あたり 27 人多い (95% CI: 54 人少ない～126 人多い)であった。望ましい効果と望ましくない効果はともに小さく、介入も比較対照もいずれも支持しないと判断した。また、一般的に死亡アウトカムに関する相対的価値は高く、それらを総合的に判断し、弱い非推奨とした。

3) その他の推奨根拠

特になし。

4) 判断の要約 (Table 2-3-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPEN ガイドライン 2022 および、ESPEN ガイドライン 2023 では、消化態栄養剤または成分栄養剤に関する記載はない^{16,17)}。

6) 実施に関わる検討事項

短腸症候群や膵外分泌機能不全などの吸収不良症候群を指摘されている症例、下痢など腸管不耐等の症例に限定した検討はできていない。そのため、これらの特定の患者を限定した使用に関しては更なる研究が必要である。

7) 文献

- 1) Otani S, Coopersmith CM. Gut integrity in critical illness. *J Intensive Care*. 2019;7:17.
- 2) Grant JP, Davey-McCrae J, Snyder PJ: Effect of enteral nutrition on human pancreatic secretions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11(3):302-4.
- 3) Petrov MS, Loveday BP, Pylypchuk RD, et al. Systematic review and meta-analysis of enteral nutrition formulations in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2009;96(11):1243-52.
- 4) Mowatt-Larssen CA, Brown RO, Wojtysiak SL, et al. Comparison of tolerance and nutritional outcome between a peptide and a standard enteral formula in critically ill, hypoalbuminemic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16(1):20-4.
- 5) Schulman AS, Willcutts KF, Claridge JA, et al. Does the addition of glutamine to enteral feeds affect patient mortality? *Critical Care Medicine* 2005;33(11):2501-6.
- 6) Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31(2):119-26.
- 7) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Critical Care Medicine* 2008;36(1):131-44.
- 8) de Aguilar-Nascimento JE, Prado Silveira BR, Dock-Nascimento DB. Early enteral nutrition with whey protein or casein in elderly patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized trial. *Nutrition* 2011;27(4):440-4.
- 9) Jakob SM, Bütikofer L, Berger D, et al. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient—the SPIRIT trial. *Crit Care* 2017;21(1):140.
- 10) Rice TW, Files DC, Morris PE, et al. Dietary Management of Blood Glucose in Medical Critically Ill Overweight and Obese Patients: An Open-Label Randomized Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43(4):471-80.
- 11) Yeh DD, Ortiz LA, Lee JM, et al. PEP uP (Enhanced Protein-Energy Provision via the Enteral Route Feeding Protocol) in Surgical Patients—A Multicenter Pilot Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44(2):197-204.
- 12) Bukhari A, N AT, As'ad S, et al. Comparison of Different Early Enteral Feeding Formulas on Critically Ill Patients. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2020;66(Supplement):S2-S10.
- 13) Carteron L, Samain E, Winiszewski H, et al. Semi-elemental versus polymeric formula for enteral nutrition in brain-injured critically ill patients: a randomized trial. *Crit Care* 2021;25(1):31.

- 14) de Brito–Ashurst I, Klebach M, Tsompanaki E, et al. Gastrointestinal Tolerance and Protein Absorption Markers with a New Peptide Enteral Formula Compared to a Standard Intact Protein Enteral Formula in Critically Ill Patients. *Nutrients* 2021;13(7):NA.
- 15) Nakamura K, Nakano H, Naraba H, et al. High protein versus medium protein delivery under equal total energy delivery in critical care: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2021;40(3):796–803.
- 16) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46(1):12–41.
- 17) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42(9):1671–89.

Table 2-3-1. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスのリ スク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							あり Polymeric formula	あり Elemental / Oligomeric		
死亡率										
1467 (12 RCT)	非常に深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	98/985 (9.9%)	88/482 (18.3%)	RR 1.23 (0.81 to 1.87)	1000 人あたり 23 人多い (19 人少ない ～ 87 人多い)
ICU 滞在日数										
669 (10 RCT)	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕○○○ 非常に低	332	337	–	MD 1.24 日短い (2.39 日短い ～ 0.08 日短い)
人工呼吸期間										
486 (5 RCT)	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕○○○ 非常に低	238	248	–	MD 0.62 日短い (1.44 日短い ～ 0.2 日長い)
感染症発症率										
966 (10 RCT)	非常に深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕○○○ 非常に低	229/507 (45.2%)	204/459 (44.4%)	RR 1.06 (0.88 to 1.28)	1000 人あたり 27 人多い (54 人少ない ～ 126 人多い)
下痢										
877 (12 RCT)	非常に深刻 ^a	深刻 ^e	深刻でない	深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	167/481 (34.7%)	116/396 (29.3%)	RR 0.92 (0.66 to 1.30)	1,000 人あたり 28 人少ない (118 人 少ない to 104 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. 全体的にバイアスのリスクが高いため、2 段階ダウングレードした。

- b. 効果量の方向性が異なり, 異質性が高いため, 矛盾があるとして 1 段階ダウングレードした。
- c. 95%信頼区間に幅があるため, 不正確さを理由に 2 段階ダウングレードした。
- d. 有害事象を評価するのに十分な規模の研究がなかったため, 不正確性を理由に 1 段階ダウングレードした。
- e. 重大な矛盾 (リスク比は 0.66 から 1.30, $I^2=57\%$) により 1 段階ダウングレードした。
- f. 有害事象を評価するのに十分な規模の研究がなかったため, 不正確性を理由に 1 段階ダウングレードした。

Table 2-3-2. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいづれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-4:重症患者において、アルギニンを強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

Answer:経腸栄養を実施している重症患者において、アルギニンを強化した経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する(GRADE2D:エビデンスの確実性＝非常に低い)。

＊ただし、アルギニンの投与量に関しては検討していない。

1) 背景

アルギニンは微小循環調整に重要な一酸化窒素(NO)の基質であり、免疫機能改善や蛋白合成の亢進、創傷治癒を促進する^{1,2)}。消化器外科手術における周術期にアルギニンを強化した栄養剤を投与することは感染合併症減少や予後改善に寄与する可能性が指摘されている^{3,4)}。一方で、敗血症等の重症患者に対する投与は、過剰なNOの産生により、末梢血管の過度な拡張や循環動態への悪影響が危惧されている⁵⁾。そのため、各ガイドラインで疾患ごとに異なる記載がなされている^{4,5)}。以上から、周術期患者も含む本邦の重症患者では、アルギニンを強化した栄養剤の効果の評価は定まっておらず、再考の余地があり、本CQの重要度は高いと考えられる。

2) 効果のバランス(Table 2-4-1)

23件のRCT(n = 2311)を評価した⁶⁻²⁸⁾。望ましい効果として、感染性合併症は1000人あたり8人少ない(141人少ない～206人多い)、人工呼吸期間は平均差0.2日短い(1.6日短い～1.1日長い)、筋肉量低下率は平均差3%低い(7.3%低い～1.3%高い)、有害事象は1000人あたり36人少ない(156人少ない～166人多い)であった。一方で望ましくない効果として、全原因死亡は1000人あたり20人多い(17人少ない～61人多い)、ICU滞在日数は平均差0.5日長い(1.7日短い～2.7日長い)であった。望ましい効果と望ましくない効果はともに小さく、介入も比較対照もいずれも支持しないと判断した。一般的に死亡に関する相対的価値は高く、総合的に判断し、非推奨とした。

3) その他の推奨根拠

アルギニンを強化した経腸栄養剤の使用に関して、道義的、倫理的に問題はなく許容可能であると考えられる。また、一般的に流通している製剤も多く、コスト増加もわずかであり、当該介入は十分実行可能である。一方で、使用に伴い死亡が増加する可能性が否定できず、容認性を考えるにあたって考慮すべきかもしれない。

4) 判断の要約(Table 2-4-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPENガイドライン2022では、アルギニン自体の記載はないものの、免疫調整栄養全体に関しては、今回取り扱わず将来的に別なガイドラインを作成するという記載がなされている²⁹⁾。また、ESPENガイドライン2023には、アルギニンに関する記載はない³⁰⁾。

6) 実施に関わる検討事項

今回の解析では、アルギニンの投与量に関する検討は行っておらず、至適投与量は不明である。また、重症患者全体に加えて、敗血症、外傷、周術期患者のサブグループ解析においてもアルギニンの効果は示されなかった。但し、今回の解析に用いた研究のほとんどでアルギニンを含む免疫栄養全体を強化した栄養剤の投与が行われており、アルギニンのみの単独投与を行った場合の効果は不明である。

6) 文献

- 1) Bansal V, Ochoa J. Arginine availability, arginase, and the immune response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:223-8.
- 2) Sidney M. Arginine Metabolism Revisited. *J Nutr* 2016;146:2579S-86S.
- 3) Song G-M, Tian X, Liang H, et al. Role of Enteral Immunonutrition in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1311.
- 4) Mazaki T, Ishii Y, Murai I. Immunoenhancing enteral and parenteral nutrition for gastrointestinal surgery: a multiple-treatments meta-analysis. *Ann Surg* 2015;261:662-9.
- 5) Zhou M, Martindale RG. Immune-modulating enteral formulations: optimum components, appropriate patients, and controversial use of arginine in sepsis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007;9:329-37.
- 6) Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit Care Med* 1998;26(7):1164-72.
- 7) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008;36(1):131-44.
- 8) Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
- 9) Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larssen CA, Wojtysiak SL, Henningfield MF, Kudsk KA. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy* 1994;14:314-20.
- 10) Caparrós T, Lopez J, Grau T. Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:299-308; discussion 308-9.

- 11) Cerra FB, Lehmann S, Konstantinides N, et al. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and menhaden oil is independent of nitrogen balance. *Nutrition* 1991;7:193–9.
- 12) Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, et al. Comparison of an immunonutrition formula enriched with arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai* 2003;86:552–61.
- 13) Conejero R, Bonet A, Grau T, et al. Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study. *Nutrition* 2002;18:716–21.
- 14) Galbán C, Montejó JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28:643–8.
- 15) Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:225–36.
- 16) Houdijk AP, Nijveldt RJ, van Leeuwen PA. Glutamine-enriched enteral feeding in trauma patients: reduced infectious morbidity is not related to changes in endocrine and metabolic responses. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:S52–8.
- 17) Khorana J, Rerkasem K, Apichartpiyakul C, et al. Immunonutrition and cytokine response in patients with head injury. *J Med Assoc Thai* 2009;92:188–94.
- 18) Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, Bindels AJGH, Bindels JG, Hofman Z. Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005;31:524–32.
- 19) Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al. A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg* 1996;224:531–40; discussion 540–3.
- 20) Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007;62:125–31; discussion 131–2.
- 21) Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, Davis D, Parker A, Maier RV. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997;42:933–40; discussion 940–1.
- 22) Nakamura K, Kihata A, Naraba H, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate, Arginine, and Glutamine Complex on Muscle Volume Loss in Critically Ill Patients: A Randomized Control Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:205–12.
- 23) Preiser JC, Berré PJ, Van Gossum A, et al. Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:182–7.
- 24) Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, et al. A double-blind, randomised, controlled trial to study the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid in predicted acute severe pancreatitis. *JOP* 2006;7:361–71.

- 25) Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, Morris SE, Barton RG. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma* 1997;42:793–800; discussion 800–2.
- 26) Tsuei BJ, Bernard AC, Barksdale AR, Rockich AK, Meier CF, Kearney PA. Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured patients. *J Surg Res* 2005;123:17–24.
- 27) Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, et al. Influence of arginine, omega-3 fatty acids and nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition* 1998;14:165–72.
- 28) Wibbenmeyer LA, Mitchell MA, Newel IM, et al. Effect of a fish oil and arginine-fortified diet in thermally injured patients. *J Burn Care Res* 2006;27:694–702.
- 29) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2022;46:12–41.
- 30) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671–89.

確実性の評価							結果の要約			
86 (2 RCTs)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻」	なし	⊕⊕○○ 低	14/43 (32.6%)	11/43 (25.6%)	RR 0.89 (0.52 ~ 1.51)	1000 人あたり 36 人少ない (156 人少ない ~ 166 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; SMD:標準化平均差

- a. $I^2=85\%$ であり、かつシステマティックレビューに含まれる効果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果、「非常に深刻」と判断し2段階ダウングレードした。
- b. 総サンプル数が1333と最適情報量(OIS)を満たしているが、95%信頼区間の幅が広く信頼区間は「相当な益」と「相当な害」を含むことから、2段階ダウングレードした。
- c. 多くの研究でバイアスのリスクが低いとは言えず1段階ダウングレードした。
- d. $I^2=73\%$ ではあるものの、システマティックレビューに含まれる効果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した臨床的異質性は軽度であり、「深刻」と判断し1段階ダウングレードした。
- e. 総サンプル数が840、イベント数が320と最適情報量(OIS)を満たしているものの、95%信頼区間の幅が広く信頼区間は「相当な益」と「相当な害」を含むことから2段階ダウングレードした。
- f. $I^2=77\%$ であり、かつシステマティックレビューに含まれる効果のばらつきをフォレストプロットで視覚的に判断した結果、「非常に深刻」と判断し2段階ダウングレードした。
- g. 総サンプル数が1326と最適情報量(OIS)を満たしているものの、95%信頼区間の幅が広く信頼区間は「相当な益」と「相当な害」を含むと考えられたため、2段階ダウングレードした。
- h. 各研究における効果のばらつきをファンネルプロットで視覚的に判断した結果、出版バイアスが「強く疑われる」と破断し1段階ダウングレードした。
- i. 総サンプル数が50と非常に少なく、かつ95%信頼区間の幅が広く信頼区間は「効果なし」と「相当な益」を含んでいることから2段階ダウングレードした。
- j. 総サンプル数が86と非常に少なく、かつ95%信頼区間の幅が広く信頼区間は「相当な益」と「相当な害」を含んでいることから2段階ダウングレードした。

Table 2-4-2. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-5:重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与すべきか？

Answer:重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2C:エビデンスの確実性=低)。

1) 背景

重症患者における高脂質/低糖質の経腸栄養剤は CO_2 産生を減少させる効果が期待され、主に人工呼吸器患者など呼吸不全を伴う患者における研究が報告されてきた¹⁾。これは酸素消費量に対する CO_2 排出量の体積比である呼吸商は脂質 0.71 で糖質 1.00 と比較して小さく、脂質がエネルギー産生栄養素(三大栄養素)の中でも呼吸商が最小であるためである。また、高脂質/低糖質の経腸栄養剤は血糖値の急激な変動を抑制し、血糖管理がしやすくなったと報告されている²⁾。これまでに高脂質/低糖質の経腸栄養剤を用いた複数の RCT がなされ、感染性合併症や死亡率への効果が検討されている²⁻¹²⁾。しかしながら小規模 RCT が複数存在するのみのため高脂質/低糖質の経腸栄養剤の益と害は明らかではなく、当ガイドラインで扱う重要な課題であると判断した。

2) 効果のバランス(Table 2-5-1)

11 件の RCT を評価した²⁻¹²⁾。望ましい効果として、ICU 滞在日数は 0.2 日短い(1.9 日短い～1.6 日長い)、人工呼吸期間は 1.7 日短い(2.9 日短い～0.5 日短い)、下痢は 1000 人あたり 78 人少ない(170 人少ない～39 人多い)、胃残量($\text{GRV} > 250\text{--}500\text{mL}$)は 1000 人あたり 12 人少ない(131 人少ない～155 人多い)であった。従って、望ましい効果は小さいと判断した。望ましくない効果として、30 日死亡は 1000 人あたり 26 人多い(38 人少ない～117 人多い)であった。したがって、望ましくない効果は小さいと判断した。一般的に死亡に関する相対的価値は高く、それらを総合的に判断し、弱い非推奨とした。

3) その他の推奨根拠

特になし。

4) 判断の要約(Table 2-5-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

最新版の ESPEN ガイドライン 2023 , ASPEN ガイドライン 2022 では、本 CQ に対する記載はない^{13,14)}。ASPEN ガイドライン 2016 では、「急性呼吸不全を伴う重症患者に対しての最適な脂質/糖質の比率は？」という CQ に対し、「急性呼吸不全を伴う重症患者には、呼吸商を操作して CO_2 産生を減らすように設計された特殊な高脂質/低糖質の製剤を使用しないことを推奨する。(Quality of Evidence: Very Low)」としている¹⁵⁾。

6) 実施に関わる検討事項

高脂質/低糖質の経腸栄養剤に統一された定義はないが、高脂肪食とは総カロリーの少なくとも 35%が脂質から摂取される食事であるとされている¹⁶⁾。なお、今回採用された研究では、脂質の割合は 40%～55%、糖質の割合は 28%～37%と研究毎に異なる組成であったことには注意が必要である。また、ガイドラインで定めたアウトカムに則り、望ましい効果と望ましくない効果を評価したため、血糖値の急激な変動やインスリン需要をアウトカムとして検討していない。しかしながら、高脂質/低糖質の経腸栄養剤が高血糖を伴う症例においてインスリン需要を減らし、血糖値の急激な変動を抑制したと報告する RCT²⁾もあり、別途検討が必要である。

7) 文献

- 1) Radrizzani D, Iapichino G. Nutrition and lung function in the critically ill patient. *Clin Nutr*. 1998;17:7-10.
- 2) Doola R, Deane AM, Tolcher DM, Presneill JJ, Barrett HL, Forbes JM, et al. The effect of a low carbohydrate formula on glycaemia in critically ill enterally-fed adult patients with hyperglycaemia: A blinded randomised feasibility trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;31:80-7.
- 3) Abd El Sabour Faramawy M, Abd Allah A, El Batrawy S, Amer H. Impact of high fat low carbohydrate enteral feeding on weaning from mechanical ventilation. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2014;63:931-8.
- 4) al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. *Intensive Care Med*. 1989;15:290-5.
- 5) Höltermann W, Lukasewitz P, Krämer M, van Wickern M, Leuchter L, Lennartz H. What is the effect of enteral nutrition with a raised fat or carbohydrate content on gas exchange and metabolism of critically ill patients with acute respiratory failure? *Transfus Med Hemother*. 1997;24:340-7.
- 6) Mesejo A, Montejo-González JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martinez M, Herrero-Meseguer JI, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care*. 2015;19:390.
- 7) Nourmohammadi M, Moghadam OM, Lahiji MN, Hatamian S, Shariatpanahi ZV. Effect of Fat-based versus Carbohydrate-based Enteral Feeding on Glycemic Control in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21:500-5.
- 8) Tappy L, Berger M, Schwarz JM, McCamish M, Revelly JP, Schneiter P, et al. Hepatic and peripheral glucose metabolism in intensive care patients receiving continuous high- or low-carbohydrate enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23:260-7; discussion 267-8.
- 9) Vahabzadeh D, Valizadeh Hasanloei MA, Vahdat Shariatpanahi Z. Effect of high-fat, low-carbohydrate enteral formula versus standard enteral formula in hyperglycemic critically ill patients: a randomized clinical trial. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2019;39:173-80.

- 10) van den Berg B, Bogaard JM, Hop WC. High fat, low carbohydrate, enteral feeding in patients weaning from the ventilator. *Intensive Care Med.* 1994;20:470–5.
- 11) van Steen SC, Rijkenberg S, Sechterberger MK, DeVries JH, van der Voort PHJ. Glycemic Effects of a Low–Carbohydrate Enteral Formula Compared With an Enteral Formula of Standard Composition in Critically Ill Patients: An Open–Label Randomized Controlled Clinical Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018;42:1035–45.
- 12) Wewalka M, Drolz A, Seeland B, Schneeweiss M, Schmid M, Schneeweiss B, et al. Different enteral nutrition formulas have no effect on glucose homeostasis but on diet–induced thermogenesis in critically ill medical patients: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72:496–503.
- 13) Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2023;42:1671–89.
- 14) Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, McKeever L. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46:12–41.
- 15) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016;40:159–211.
- 16) Krisanits B, Randise JF, Burton CE, Findlay VJ, Turner DP. Pubertal mammary development as a “susceptibility window” for breast cancer disparity. *Adv Cancer Res.* 2020;146:57–82.

Table 2-5-1. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							あり control	あり HFLC		
30 日死亡										
487 (6 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	39/207 (18.8%)	62/280 (22.1%)	RR 1.14 (0.80 to 1.62)	1,000 人あたり 26 人多い (38 人少ない ~ 117 人多い)
ICU 滞在日数										
299 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	122	177	-	MD 0.16 日短い (1.94 日短い ~ 1.61 日長い)
人工呼吸期間										
318 (4 RCT)	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	134	184	-	MD 1.73 日短い (2.94 日短い ~ 0.53 日短い)
下痢										
149 (3 RCT)	深刻 ^e	深刻でない	深刻でない	深刻 ^f	なし	⊕⊕○○ 低	32/66 (48.5%)	29/83 (34.9%)	RR 0.84 (0.65 to 1.08)	1,000 人あたり 78 人少ない (170 人少ない ~ 39 人多い)
胃残量										
149 (3 RCT)	深刻 ^g	深刻でない	深刻でない	深刻 ^h	なし	⊕⊕○○ 低	27/66 (40.9%)	30/83 (36.1%)	RR 0.97 (0.68 to 1.38)	1,000 人あたり 12 人少ない (131 人少ない ~ 155 人多い)

HFLC: 高脂肪/低糖質; CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. ランダム化試験 6 件のうち、2 件がランダム化後に不適切に患者を除外し、3 件が試験プロトコルを報告していないため、バイアスのリスクで 1 段階ダウングレードした。

b. 標本サイズが N=2000 未満 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, イベント=20%, 相対リスク低減=25%に基づいて計算された最適情報サイズ) であるため、不精確で 1 段階ダウングレードした。

- c. ランダム化試験 4 件のうち, 2 件がランダム化プロセスを報告せず, 1 件が意図通りに解析を行わず, 2 件が試験プロトコルを報告していないため, バイアスのリスクで 1 段階ダウングレードした。
- d. 統計的に有意な不一致が観察されるため (I²=72%, P=0.008), 非一貫性で 1 段階ダウングレードした。
- e. ランダム化試験 3 件のうち, 1 件がランダム化後に不適切に患者を除外し, 1 件が下痢の定義をせず, 2 件が試験プロトコルを報告していないため, バイアスのリスクで 1 段階ダウングレードした。
- f. 標本サイズが N=800 未満 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, イベント=40%, 相対リスク低減=25%に基づいて計算された最適情報サイズ) であるため, 不精確で 1 段階ダウングレードした。
- g. ランダム化試験 3 件のうち, 1 件がランダム化後に不適切に患者を除外し, 1 件が胃残留量の定義をせず, 2 件が試験プロトコルを報告していないため, バイアスのリスクで 1 段階ダウングレードした。
- h. 標本サイズが N=800 未満 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$, イベント=40%, 相対リスク低減=25%に基づいて計算された最適情報サイズ) であるため, 不精確で 1 段階ダウングレードした。

Table 2-5-2. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-6: 経静脈栄養中の重症患者に対して脂肪乳剤の静脈投与を行うか？

Answer: 経静脈栄養中の重症患者に対して脂肪乳剤の静脈投与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 = 非常に低い)。

＊ただし、対象論文において脂肪乳剤の静脈投与は ICU 入室後 2 週間以内に実施されている。

1) 背景

脂質は糖質やタンパク質と比較してエネルギー量が高いため (1 g あたり 9 kcal)、重症患者に経静脈栄養を施行する場合、脂肪乳剤は効率良くエネルギーを投与する目的や必須脂肪酸欠乏を予防する目的に投与を検討することがある¹⁾。脂肪乳剤は主に魚油由来の ω -3 系と大豆油由来の ω -6 系に分けられるが、日本で使用できる脂肪乳剤は ω -6 系である。 ω -6 系脂肪酸は、アラキドン酸を経て炎症性活性の強い偶数系の脂質メディエーターであるプロスタグランジン I₂、ブラスタグランジン E₂、トロンボキサン A₂、ロイコトリエン B₄などを産生することから炎症増強作用があることが分かっている²⁾。そのため、 ω -6 系脂肪乳剤は、敗血症や ARDS などのサイトカインや炎症性メディエーターが関与する病態では、さらに炎症を増強させる可能性があるため、投与する場合は注意が必要である。一方、 ω -3 系脂肪酸の代謝産物であるプロスタグランジン I₃、ブラスタグランジン E₃、トロンボキサン A₂₃、ロイコトリエン B₅などの奇数系の脂質メディエーターは、炎症性物質に対する拮抗作用や代謝物質による抗炎症作用をもつことから有益性が報告されている³⁾。しかしながら、脂肪乳剤の静脈投与による有効性やリスクは不明であり、重症患者において、脂肪乳剤の静脈投与に関して評価することは、実臨床において重要な課題である。

2) 効果のバランス (Table 2-6-1)

8 件の RCT (n=372) を評価した⁴⁻¹¹⁾。望ましい効果として、院内死亡は 1000 人あたり 22 人少ない (110 人少ない～127 人多い)、ICU 滞在日数は平均差 0.4 日短い (4.8 日短い～4.0 日長い)、感染性合併症は 1000 人あたり 33 人少ない (191 人少ない～310 人多い)、有害事象として不整脈は、1000 人あたり 166 人少ない (196 人少ない～60 人増加多い) であった。したがって、望ましい効果は中と判断した。一方、人工呼吸期間は平均差 5.8 日長い (4.6 日短い～16.1 日長い) であるため、望ましくない効果は中と判断した。したがって、効果のバランスは総合的に判断し、介入も比較対照もいずれも支持しないとした。また、 ω -3 系脂肪乳剤と ω -6 系や中鎖脂肪酸を含む非 ω -3 系脂肪乳剤に関して感度分析を行ったところ、 ω -3 系脂肪乳剤では 4 件の RCT (n=227) で院内死亡が 1000 人あたり 78 人少ない (196 人少ない～175 人多い) と ICU 滞在日数が平均差 2.4 日短い (6.2 日短い～1.4 日長い) であり、どちらも望ましい方向であった (Table 2-6-1)。一方、非 ω -3 系脂肪乳剤では 3 件の RCT (n=118) で院内死亡が 1000 人あたり 41 人多い (51 人少ない～244 人多い) と 2 件の RCT (n=97) で ICU 滞在日数が平均差 4.5 日長い (8.3 日短い～17.2 日長い) であり、どちらも望ましくない方向であった (付録)。

3) その他の推奨根拠

脂肪乳剤の静脈投与は、経静脈栄養の追加の有無の違いであるため道義的・倫理的な問題はなく容認される。脂肪乳剤は広く流通しており入手可能であるため、この介入の実行可能性は十分ある。しかし、効果のバランスは介入が優位とはいえず、重症患者で起こり得る血栓症、重

篤な肝障害、重篤な血液凝固障害、高脂血症、ケトーシスで禁忌とされていることを加味し、介入をしないことを弱く推奨するとした。

4) 判断の要約 (Table 2-6-3)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPEN ガイドライン 2022 は、経静脈栄養が適応になる重症患者に、ICU 入室1週間以内も含めて魚油由来、非魚油由来、どちらの脂肪乳剤の投与も提案している¹²⁾。ESPEN ガイドライン 2023 は、脂肪乳剤の投与は通常経静脈栄養の一部とすべきであるが、1.5 g/kg/日を超えるべきではなく、個々の容認性をみて決めるべきであるとしている。また、魚油が豊富な脂肪乳剤(魚油投与量 0.1~0.2 g/kg/日)を提案している¹³⁾。

6) 実施に関わる検討事項

今回実施した感度分析の結果では、サンプルサイズは少ないが非 ω -3 系脂肪乳剤において評価できたアウトカムである院内死亡および ICU 滞在日数のどちらにおいても望ましくない方向性であった。一方で、本邦の重症患者 20,773 例を対象とした ω -6 系脂肪乳剤の観察研究ではあるが、院内死亡率の調整オッズ比 0.7 (0.6~0.7)と関連があった¹⁴⁾。経静脈栄養が必要となる重症患者において日本で主に使われている ω -6 系脂肪乳剤を用いた RCT 研究は少なく、有効性・有害性共に不明であるため、投与開始時期も含めてさらなる研究が必要である。また、 ω -3 系脂肪乳剤は、今回の検討では望ましい方向性であり、日本での導入を検討しても良いかもしれないが ω -3 系も研究が少なくさらなる検討が必要である。今回の検討に含まれた研究では ICU 入室 14 日以内に介入がされており、必須脂肪酸の欠乏が長期になっているあるいは長期になると見込まれる場合には重症患者でも脂肪乳剤の投与を考慮すべきかもしれないが、その有効性や安全性に関してもエビデンスは不足している。なお、重症患者において、鎮静目的に頻用されているプロポフォール¹⁵⁾の溶媒として ω -6 系脂肪乳剤が使われていることにも留意する必要がある¹⁵⁾。

7) 文献

- 1) 日本集中治療医学会重症患者の栄養ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養ガイドライン. 日集中医誌 2016; 23: 185-281.
- 2) Wanten GJA, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. Am J Clin Nutr. 2007;85:1171-84.
- 3) Pradelli L, Mayer K, Klerk S, et al. ω -3 fatty-acid enriched parenteral nutrition in hospitalized patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;doi:10.1002/jpen.1672.
- 4) Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, et al. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. J Trauma. 1997;43:52-8.

- 5) Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: a pilot study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39:301–12.
- 6) Burkhart CS, Dell-Kuster S, Siegemund M, et al. Effect of n-3 fatty acids on markers of brain injury and incidence of sepsis-associated delirium in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58:689–700.
- 7) Masclans JR, Iglesia R, Bermejo B, et al. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1998;24:918–24.
- 8) Ni C, Cao J, Li D, et al. Parenteral nutrition effects of Omega-3 fatty acids on C-reactive protein, high-density lipoprotein, lymphocyte characteristics and the treatment of critically ill patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2020;66:52–6.
- 9) Khor BS, Liaw SJ, Shih HC, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish-oil-based lipid emulsion infusion for treatment of critically ill patients with severe sepsis. *Asian J Surg.* 2011;34:1–10.
- 10) Thomas CH, Dilraj KB, Christopher PN, et al. The Impact of an Omega-3 Fatty Acid Rich lipid Emulsion on Fatty Acid Profiles in Critically Ill Septic Patients. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016;112:1–11.
- 11) McCowen KC, Friel C, Sternberg J, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: Effectiveness in prevention of hyperglycemia and infectious complications—A randomized clinical trial. *Crit Care Med.* 2000;28:3606–11.
- 12) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022;46:12–41.
- 13) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2023;42:1671–89.
- 14) Yasuda H, Horikoshi Y, Kamoshita S, Kuroda A, Moriya T. Injectable Lipid Emulsion and Clinical Outcomes in Patients Exclusively Receiving Parenteral Nutrition in an ICU: A Retrospective Cohort Study Using a Japanese Medical Claims Database. *Nutrients.* 2023;15:2797.
- 15) Bousie E, Blokland DV, Lammers HJW, et al. Relevance of non-nutritional calories in mechanically ventilated critically ill patients. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70:1443–50.

Table 2-6-1. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							あり control	あり lipid emulsion		
院内死亡										
345 (7 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	⊕⊕○○ 低	41/168 (24.4%)	41/177 (23.2%)	RR 0.91 (0.55 to 1.52)	1,000 人あたり 22 人少ない (110 人少ない～127 人多い)
ICU 滞在日数										
324 (6 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	⊕⊕○○ 低	161	163	–	MD0.41 日 短い (4.83 日短い～4.01 日長い)
人工呼吸期間										
117 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	なし	⊕⊕○○ 低	57	60	–	MD 5.79 日長い (4.56 日短い～16.14 日長い)
感染性合併症										
180 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕⊕○ 中	30/91 (33.0%)	25/89 (28.1%)	RR 0.90 (0.42 to 1.94)	1,000 人あたり 33 人少ない (191 人少ない～310 人多い)
有害事象										
60 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	6/30 (20.0%)	1/30 (3.3%)	RR 0.17 (0.02 to 1.30)	1,000 人あたり 166 人少ない (196 人少ない～60 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. 症例数が少なく、信頼区間が広いいため、2 段階ダウングレードした。

b. 信頼区間が広いいため、1 段階ダウングレードした。

c. 1RCT しかないため, 2 段階ダウングレードした。

Table 2-6-2. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-7-1:重症患者において、プレバイオティクスを投与すべきか？

Answer:重症患者において、プレバイオティクスを投与することを強く推奨する(GRADE 1B:エビデンスの確実性＝中)。

1) 背景

プレバイオティクスは、消化できない食物成分であり、選択的に結腸内の単一または限られた数の細菌の成長あるいは活動を刺激することにより宿主に有益な効果を与える物質を指し、非消化性オリゴ糖(フルクトオリゴ糖, キシロオリゴ糖, ガラクトオリゴ糖, ラクトスクロース等), 水溶性食物繊維(難消化性デキストリン, ポリデキストロース, イヌリン等)が代表である。プレバイオティクスは多くの腸内細菌にとって重要なエネルギー源であると同時にその代謝産物の一つである短鎖脂肪酸は、腸管上皮のエネルギー源となって腸管蠕動の促進や腸管免疫を介して全身の免疫を調整するなど多彩な作用を持つ¹⁾。しかし、プレバイオティクスの投与が重症患者に有効かどうかは一定の見解が得られていない。そのため、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な課題であると判断した。

2) 効果のバランス(Table 2-7-1-1)

17 件の RCT(n = 1041)を評価した²⁻¹⁸⁾。望ましい効果として、院内死亡率はリスク差 1,000 人あたり 129 人少ない(208 人少ない～3 人多い)²⁻⁵⁾、ICU 滞在日数は平均差 1.6 日短い(3.3 日短い～0.2 日長い)²⁻¹¹⁾、人工呼吸期間は平均差 3.2 日短い(10.8 日短い～4.4 日長い)^{7,10,11)}、感染性合併症はリスク差 1,000 人あたり 40 人少ない(118 人少ない～80 人多い)^{5,7,9-13)}、全ての有害事象(下痢, 嘔吐, 便秘)はリスク差 1000 人あたり 149 人少ない(243 人少ない～14 人少ない)^{2-6,8,9,11,12,14-18)}であった。よって望ましい効果は中程度と判断した。有害事象も含めて望ましくない効果は認められなかった。効果のバランスを総合的に判断し介入が優れているとした。

3) その他の推奨根拠

容認性に関しては、多くの介入が入院時食事療養費に包含された費用の中で行われるものであり、介入によって患者が新たに自己負担する費用はない。また、介入により医療従事者の手間と費用負担が増加するが、ICU 全体で考えると無視できる増加と考える。プレバイオティクスは、全ての医療機関で使用することは可能であり当該介入は十分実行可能である。

4) 判断の要約(Table 2-7-1-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

記載なし。

6) 実施に関わる検討事項

今回の推奨に用いた研究は、可溶性や不溶性など食物繊維の種類や投与量は検討していな

い。そのため、これらの差によるアウトカムや長期予後は不明である。また、プレバイオティクス投与における費用対効果は不明であり、今後のエビデンス集積により推奨が変更となる可能性はあり得る。

7) 文献

- 1) Cummings JH, Rombeau RJ, Sakata T. Physiological and clinical aspects of short-chain fatty acids. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- 2) Spapen H, Diltoer M, Van Malderen C, et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr.* 2001;20(4):301-5.
- 3) Karakan T, Ergun M, Dogan I, et al. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol.* 2007;13(19):2733-7.
- 4) Chittawatanarat K, Pokawinpudisnun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(4):458-64.
- 5) de Azevedo RP, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: a phase II randomized controlled trial. *Crit Care.* 2015;19(1):329.
- 6) Schultz AA, Ashby-Hughes B, Taylor R, et al. Effects of pectin on diarrhea in critically ill tube-fed patients receiving antibiotics. *Am J Crit Care.* 2000;9(6):403-11.
- 7) Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(2):119-26.
- 8) van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Kuiper MA, et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2726-31.
- 9) Xi F, Xu X, Tan S, et al. Efficacy and safety of pectin-supplemented enteral nutrition in intensive care: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(5):798-803.
- 10) Fazilaty Z, Chenari H, Shariatpanahi ZV. Effect of β -glucan on serum levels of IL-12, hs-CRP, and clinical outcomes in multiple-trauma patients: a prospective randomized study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(4):287-93.
- 11) Akram Kooshki, Zaher Khazaei, Azam Zarghi, et al. Prebiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. *Biomed Res Ther.* 2018;5(5):2287-95.
- 12) Dobb GJ, Towler SC. Diarrhoea during enteral feeding in the critically ill: a comparison of feeds with and without fibre. *Intensive Care Med.* 1990;16(4):252-5.
- 13) Freedberg DE, Messina M, Lynch E, et al. Impact of Fiber-Based Enteral Nutrition on the Gut Microbiome of ICU Patients Receiving Broad-Spectrum Antibiotics: A Randomized Pilot Trial. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0135.

- 14) Hart GK, Dobb GJ. Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988;12(5):465–8.
- 15) Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1344–52.
- 16) Majid HA, Cole J, Emery PW, et al. Additional oligofructose/inulin does not increase faecal bifidobacteria in critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):966–72.
- 17) Yagmurdur H, Leblebici F. Enteral nutrition preference in critical care: fibre-enriched or fibre-free? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(4):740–6.
- 18) Tuncay P, Arpacı F, Doganay M, et al. Use of standard enteral formula versus enteric formula with prebiotic content in nutrition therapy: A randomized controlled study among neuro-critical care patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;25:26–36.

Table 2-7-1-1. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							対照群	プレバイオテ イクス		
院内死亡率										
177 (4 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕⊕⊕○ 中	29/88 (33.0%)	17/89 (19.1%)	RR 0.61 (0.37 to 1.01)	1,000 人あたり 129 人少ない (208 人少ない ~ 3 人多い)
ICU 滞在日数										
646 (10 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕⊕○ 中	316	330	–	MD1.57 日短い (3.32 日短い ~ 0.19 日長い)
人工呼吸期間										
155 (3 RCT)	深刻 ^c	非常に深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	76	79	–	MD3.2 日短い (10.79 日短い ~ 4.39 日長い)
感染性合併症										
479 (7 RCT)	深刻 ^f	深刻でない	深刻 ^g	深刻 ^h	なし	⊕○○○ 非常に低	64/239 (26.8%)	58/240 (24.2%)	RR 0.85 (0.56 to 1.30)	1,000 人あたり 40 人少ない (118 人少ない ~ 80 人多い)
有害事象										
964 (14 RCT)	深刻 ⁱ	深刻 ^j	非常に深刻 ^k	深刻 ^l	なし	⊕○○○ 非常に低	215/477 (45.1%)	156/487 (32.0%)	RR 0.67 (0.46 to 0.97)	1,000 人あたり 149 人少ない (243 人少ない ~ 14 人少ない)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. 相当な益をまたぐため, 1 段階ダウングレードした。

b. サンプル数<800 のため, 1 段階ダウングレードした。

- c. サンプルサイズの大きい報告の overall が high risk のため、1 段階ダウングレードした。
- d. $I^2=88\%$, $p=0.0002$ のため、2 段階ダウングレードした。
- e. 相当な益と害の両方をまたぐため、2 段階ダウングレードした。
- f. High risk バイアスが複数みられるため、1 段階ダウングレードした。
- g. 感染性合併症が VAP や CDI など一定していないため、1 段階ダウングレードした。
- h. サンプル数<800 であるため、1 段階ダウングレードした。
- i. High risk バイアスが複数みられるため、1 段階ダウングレードした。
- j. $I^2=87\%$ 点推定値が概ね Favours に偏っているため、1 段階ダウングレードした。
- k. 研究によって適用したアウトカム(下痢, 便秘, 嘔吐など)が様々であるため、2 段階ダウングレードした。
- l. サンプル数<800 であるため、1 段階ダウングレードした。

Table 2-7-1-2. 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそろくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-7-2:重症患者において、プロバイオティクスを投与すべきか？

Answer: 重症患者において、プロバイオティクスを投与することを弱く推奨する (GRADE 2C:エビデンスの確実性=低)。

1) 背景

プロバイオティクスとは、十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物と定義されており、乳酸菌属やビフィズス菌属などがその代表である。重症患者では、種々の要因により腸内細菌叢や腸内環境が変化し、短鎖脂肪酸の産生量が低下する¹⁾。短鎖脂肪酸の低下は腸管上皮の活動低下をきたし、腸管バリアである腸管粘膜層の希薄化が生じる。これらの要因から病原性菌の組織内への流入 (bacterial translocation) をきたし腸管を起点とした全身性炎症反応症候群が引き起こされる。プロバイオティクス投与により宿主に有用な生菌が生着し、短鎖脂肪酸などが産生されることで腸管上皮の活動や免疫が活発になり、健全な腸内環境や腸内細菌叢を取り戻し腸管由来の炎症が軽減するが期待されているが²⁾、重症患者に有効かどうかは一定の見解が得られていない。そのため、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な課題であると判断した。

2) 効果のバランス (Table 2-7-2-1)

16 件の RCT (n = 4430) を評価した³⁻¹⁸⁾。望ましい効果として、院内死亡率はリスク差 1,000 人あたり 10 人少ない (39 人少ない～18 人多い)³⁻⁸⁾、ICU 滞在日数は平均差 2.4 日短い (4.2 日短い～0.7 日短い)^{3-7,9-12)}、人工呼吸期間は平均差 0.8 日短い (1.8 日短い～0.2 日長い)^{4,6,7,12-15)}、感染性合併症はリスク差 1,000 人あたり 72 人少ない (113 人少ない～14 人少ない)^{4,6-10,12-18)}であった。望ましくない効果として、全ての有害事象はリスク差 1000 人あたり 12 人多い (90 人少ない～143 人多い)^{5,7,9,11,12,17)}、身体機能は平均差 1 低い (7.96 低い～5.96 高い)であった。望ましい効果と望ましくない効果はともに小さいが、ICU 滞在日数の短縮や感染性合併症の減少を有意に認めていることから、効果のバランスを総合的に判断し、おそらく介入が優れているとした。

3) その他の推奨根拠

容認性に関しては、プロバイオティクスは、菌種や薬剤の相互作用、患者の状態により制限はあるが、介入によって患者が新たに自己負担する費用はなく医療機関の負担は少ない。プロバイオティクスは、全ての医療機関で使用することは可能であり当該介入は十分実行可能である。

4) 判断の要約 (Table 2-7-2-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨 記載なし。

6) 実施に関する検討事項

今回の推奨に用いた研究は、プロバイオティクスの菌種の違いは検討していない。そのため、プロバイオティクスの菌種差や菌量によるアウトカムは不明である。また、プロバイオティクス投与における費用対効果は不明であり、今後のエビデンス集積により推奨が変更となる可能性はあり得る。

7) 文献

- 1) Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Altered gut flora and environment in patients with severe SIRS. *J Trauma*. 2006;60(1):126-33.
- 2) Shimizu K, Ogura H, Goto M, et al. Synbiotics decrease the incidence of septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci*. 2009;54(5):1071-8.
- 3) Sharma B, Srivastava S, Singh N, et al. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(5):442-8.
- 4) Zeng J, Wang CT, Zhang FS, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):1018-28.
- 5) Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, et al. Feasibility of a Lactobacillus casei Drink in the Intensive Care Unit for Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and Clostridium difficile. *Nutrients*. 2018;10(5):539.
- 6) Arpudh Michael Anand Raj, Kishore Kumar Pichamuthu, Samuel George Hansdak, et al. A Randomised Controlled Trial of Lactobacillus in the Prevention of Ventilator Associated Pneumonia. *J Clin Diagn Res*. 2019;13(8):OC21-4.
- 7) Johnstone J, Meade M, Lauzier F, et al. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(11):1024-33.
- 8) Litton E, Anstey M, Broadhurst D, et al. Early and sustained Lactobacillus plantarum probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). *Intensive Care Med*. 2021;47(3):307-15.
- 9) Barraud D, Blard C, Hein F, et al. Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1540-7.
- 10) Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study. *Crit Care*. 2011;15(6):R290.
- 11) Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, et al. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):156-62.
- 12) Anand Prasoon, Ritu Singh, Ravi Anand, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Use of Probiotics in Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill ICU Patients. *J Card Crit Care*. 2022;6:108-13.

- 13) Tamer Habib, Amira B Kassem, Islam Ahmed. Early probiotics in preventing ventilator-associated pneumonia after multiple trauma. *Asian J Pharm Clin Res.* 2020;13(10):83–5.
- 14) Behrooz Nazari, Leila Amani, Loghman Ghaderi, et al. Effects of Probiotics on Prevalence of Ventilator-Associated Pneumonia in Multitrauma Patients: A Randomized Clinical Trial. *Trauma Mon.* 2020;25(6):262–8.
- 15) Forestier C, Guelon D, Cluytens V, et al. Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas aeruginosa* infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients. *Crit Care.* 2008;12(3):R69.
- 16) Tsilika M, Thoma G, Aidoni Z, et al. A four-probiotic preparation for ventilator-associated pneumonia in multi-trauma patients: results of a randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;59(1):106471.
- 17) Wang J, Ke H, Liu KX, et al. Effects of exogenous probiotics on the gut microbiota and clinical outcomes in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1180–90.
- 18) Tzikos G, Tsalkatidou D, Stavrou G, et al. A Four-Probiotic Regime to Reduce Surgical Site Infections in Multi-Trauma Patients. *Nutrients.* 2022;14(13):2620.

確実性の評価							結果の要約			
207 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	103	104	-	MDI 低い (7.96 低い ~ 5.96 高い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- a. 方向性が論文により異なり, I²:76%と異質性も高いため, 1 段階ダウングレードした。
- b. I²:81%, 一部の論文で人工呼吸器装着期間が短縮する方向の結果のため, 1 段階ダウングレードした。
- c. 方向性が各論文で異なり, I²:65%と異質性も高いため, 1 段階ダウングレードした。
- d. RD: -0.07 (-0.12~0.02) のため, 1 段階ダウングレードした。イベント発生数>800 であり変更なし。
- e. RD: -0.02 (-0.09~0.05) のため, 1 段階ダウングレードした。イベント発生数>800 で変更なし。

Table 2-7-2-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいず れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-7-3:重症患者において、シンバイオティクスを投与すべきか？

Answer:重症患者において、シンバイオティクスを投与することを強く推奨する(GRADE 1C:エビデンスの確実性=低)。

1) 背景

プレバイオティクスとプロバイオティクス両者を併用することで一定の効果を期待するのがシンバイオティクスである。シンバイオティクス製剤に期待される効果は、消化管内の細菌叢を改善し、宿主に有益な作用をもたらす有用な微生物によるものと、それらの増殖促進物質を摂取、もしくは投与することで、それが消化管内の細菌叢に作用し、細菌叢の健常化を図りながら疾病の予防と改善を行うというものである¹⁾。しかし、重症患者にシンバイオティクスが有効かどうかは一定の見解が得られてない。以上により、重症患者に対して、シンバイオティクスの介入を行うことの有用性について検討する意義は大きく、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な課題であると判断した。

2) 効果のバランス(Table 2-7-3-1)

12 件の RCT(n = 1001)を評価した²⁻¹³⁾。院内死亡率はリスク差 1,000 人あたり 10 人少ない(66 人少ない～64 人多い)²⁻⁷⁾、ICU 滞在日数は平均差 0.1 日短い(95%CI:0.9 日短い～0.7 日長い)²⁻¹³⁾、人工呼吸期間は平均差 1.6 日短い(4.4 日短い～1.3 日長い)^{3,7-9,13)}、感染性合併症はリスク差 1,000 人あたり 219 人少ない(288 人少ない～118 人少ない)^{2-5,8-13)}、全ての有害事象はリスク差 1000 人あたり 24 人少ない(66 人少ない～91 人多い)^{3,7,9)}であった。よって望ましい効果は中程度と判断した。有害事象も含めて望ましくない効果は認められなかった。効果のバランスを総合的に判断し介入が優れているとした。

3) その他の推奨根拠

容認性に関しては、プレバイオティクスによる介入は、入院時食事療養費に包含された費用の中で行われるものであり、介入によって患者が新たに自己負担する費用はない。また、介入により医療従事者の手間と費用負担が増加するが、ICU 全体で考えると無視できる増加と考える。プロバイオティクスは、菌種や薬剤の相互作用、患者の状態により制限はあるが、介入によって患者が新たに自己負担する費用はなく医療機関の負担は少ない。プロバイオティクス、プレバイオティクスともに全ての医療機関で使用することは可能であり当該介入は十分実行可能である。

4) 判断の要約(Table 2-7-3-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

記載なし。

6) 実施に関わる検討事項

今回の推奨に用いた研究は、プレバイオティクスやプロバイオティクスの種類や投与量は検討していない。そのため、これらの差によるアウトカムや長期予後は不明である。また、シンバイオティクス投与における費用対効果は不明であり、今後のエビデンス集積により推奨が変更となる可能性はあり得る。

7) 文献

- 1) Elshaghabee FM, Rokana N. Dietary management by probiotics, prebiotics and synbiotics for the prevention of antimicrobial resistance. In: Sustainable Agriculture Reviews 49: Mitigation of Antimicrobial Resistance. Vol. 2. Natural and Synthetic Approaches; 2021:33–56.
- 2) Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, et al. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. Clin Nutr. 2004;23(4):467–75.
- 3) Knight DJ, Gardiner D, Banks A, et al. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Intensive Care Med. 2009;35(5):854–61.
- 4) Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. Am J Surg. 2011;201(4):498–502.
- 5) Shimizu K, Yamada T, Ogura H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Crit Care. 2018;22(1):239.
- 6) Seifi N, Rezvani R, Sedaghat A, et al. The effects of synbiotic supplementation on enteral feeding tolerance, protein homeostasis, and muscle wasting of critically ill adult patients: a randomized controlled trial. Trials. 2022;23(1):846.
- 7) Dehghani MH, Saghafi F, Bordbari Z, et al. Investigating the effect of oral synbiotic on enteral feeding tolerance in critically ill patients: A double-blinded controlled clinical trial of gut microbiota. Nutr Clin Pract. 2023;38(2):402–10.
- 8) Kataoka Y, Kano T, Asahara T, et al. Synbiotics reduce infectious complications by improving the intestinal milieu and enhancing the immune function in critically ill emergency surgical patients. Kitasato Med J. 2013;43:17–25.
- 9) Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, et al. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. World J Surg. 2006;30(10):1848–55.
- 10) Mallick S, Kathirvel M, Nair K, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial analyzing the effect of synbiotics on infectious complications

- following living donor liver transplant–PREPRO trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29(12):1264–73.
- 11) Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et al. Synbiotics in Surgery for Chronic Pancreatitis: Are They Truly Effective? A Single-blind Prospective Randomized Control Trial. *Ann Surg.* 2015;262(1):31–7.
 - 12) Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74(1):123–7.
 - 13) Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(2):119–26.

Table 2-7-3-1. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							対照群	シンバイオテ イクス		
院内死亡率										
614 (6 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	78/307 (25.4%)	75/307 (24.4%)	RR 0.96 (0.74 to 1.25)	1,000 人あたり 10 人少ない (66 人少ない ~ 64 人多い)
ICU 滞在日数										
988 (12 RCT)	深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	487	501	—	MD0.07 日短い (0.87 日短い ~ 0.73 日長い)
人工呼吸期間										
500 (5 RCT)	深刻 ^f	深刻 ^g	深刻でない	深刻 ^h	なし	⊕○○○ 非常に低	245	255	—	MD1.56 日短い (4.42 日短い ~ 1.31 日長い)
感染性合併症										
858 (10 RCT)	非常に深刻 ⁱ	深刻 ^j	深刻でない	深刻 ^k	なし	⊕○○○ 非常に低	184/421 (43.7%)	110/437 (25.2%)	RR 0.50 (0.34 to 0.73)	1,000 人あたり 219 人少ない (288 人少ない ~ 118 人少ない)
有害事象										
416 (3 RCT)	深刻 ^l	深刻 ^m	深刻でない	非常に深刻 ⁿ	なし	⊕○○○ 非常に低	19/207 (9.2%)	15/209 (7.2%)	RR 0.74 (0.28 to 1.99)	1,000 人あたり 24 人少ない (66 人少ない ~ 91 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. Randomization process や Derivations from intended interventions で high risk のものが複数存在するため、1 段階ダウングレードした。

b. OIS を満たしていないため、1 段階ダウングレードした。

- c. 全体にデータのばらつきがあるため, 1 段階ダウングレードした。
- d. I2=57%のため, 1 段階ダウングレードした。
- e. 信頼区間が 0 をまたいでいるため, 1 段階ダウングレードした。
- f. Derivations from intended interventions が high risk のため, 1 段階ダウングレードした。
- g. 人工呼吸期間が短くなるもの, 長くなるものが混在し, I2=77%と高いため, 1 段階ダウングレードした。
- h. サンプルサイズが小さく OIS の基準を満たさないため, 1 段階ダウングレードした。
- i. 全体にデータのばらつきがあるため, 1 段階ダウングレードした。
- j. I2=82%のため, 1 段階ダウングレードした。
- k. 信頼区間が 0 をまたいでいるため, 1 段階ダウングレードした。
- l. 全体にデータのばらつきがあるため, 1 段階ダウングレードした。
- m. I2=68%のため, 1 段階ダウングレードした。
- n. 信頼区間が 0 をまたいでいるため, 1 段階ダウングレードした。

Table 2-7-3-2. 判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不 確実性ま たはばら つきあり	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照 が優れてい る	比較対照が おそらく優 れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が優 れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照 の 費用対効果 がよい	比較対照の 費用対効果が おそらくよい	介入も比較 対照もいずれ も支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増 加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ2-8: 重症患者の栄養療法におけるビタミン・微量元素補充の考え方は？

Answer: 重症患者ではビタミン・微量元素欠乏のリスクが高く、適切に測定・補充を検討する。また、深刻な欠乏が疑われない限り、1日必要量を大きく超えるような積極的補充には注意を要する (BQ に対する情報提示)。

まとめ

症患者は病態や治療によってビタミン、微量元素が欠乏するリスクが高い。そのため、少なくとも1日必要量の補充や、欠乏患者への補充が必要と考えられている。一方で、1日必要量を超える特定のビタミンや微量元素の投与に関するRCTでは、投与量や投与方法(単独または併用)、対象患者が様々であり、有害とする報告もあり、補充療法の有効性はいまだに意見が分かれている。さらに、ビタミン、微量元素の評価および補充が必要な患者においても、その評価方法や判断基準については明確になっておらず、適切な投与量や投与方法と併せてさらなる検討が必要である。

背景

ビタミンや微量元素は抗酸化作用や細胞分裂、免疫機能の維持などに関与する生体に不可欠な栄養素であり、両者を併せて微量栄養素と呼ばれる。重症患者では血中のビタミンや微量元素が低下していることが多く、死亡率上昇や免疫機能低下と関連している^{1,2)}。生体機能を維持するために、病態や治療に応じた微量栄養素の1日必要量を投与することが不可欠であるというコンセンサスは存在する^{1,2)}。さらに、微量栄養素は、抗酸化作用や抗炎症作用、免疫能調整作用を有するとされており、重症患者において1日必要量を超えた積極的な投与による予後改善が期待されてきた。したがって、本ガイドラインで扱うべき重要な臨床課題と考えられる。しかし、微量栄養素に関するRCTは少なく、複数のRCTやシステマティックレビュー、メタアナリシスが行われている場合でも否定的な報告も多い。本CQではビタミン、微量元素に関するこれまでのRCTやメタアナリシスなどの報告をまとめ、背景疑問として提示することとした。

解説

敗血症や重症熱傷など高度の炎症を伴う重症病態では、抗酸化作用をもつ水溶性ビタミン類やビタミンD、セレン、亜鉛などが欠乏することが知られている。また、持続的腎代替療法(continuous renal replacement therapy, CRRT)も、水溶性ビタミン類やセレン、銅などの微量栄養素が欠乏する原因となる。日本版重症患者の栄養療法ガイドライン2016では、通常量のビタミン・微量元素の投与を推奨するが³⁾、投与量を決定する十分なデータはないとされていた。ESPEN微量栄養素ガイドライン2022では、栄養療法を受けるすべての患者に、初期から適切な微量元素およびビタミンを補充することが推奨されている²⁾。ESPENガイドライン2019およびESPENガイドライン2023は、欠乏患者への微量元素やビタミンの補充を推奨している^{1,4)}。微量元素やビタミンは人体に不可欠な栄養素であり、1日必要量の補充や欠乏患者への補充が必要である。一般的なビタミン、微量元素の摂取量については日本人の食事摂取基準(2020年版)⁵⁾が参考となるが、重症患者では1日必要量の増加や治療に伴う喪失なども考慮に入れる必要がある。これらの基準などについては(Table 8-1~8-4)にまとめた。また、1日必要量を超える特定のビタミンや微量元素の投与に関するRCTでは、対象患者や病態により効果は様々であるため、特に注目さ

れているビタミン、微量元素に関して個々にまとめた。今回行ったビタミン B1 や解説文に関係する主なシステマティックレビュー、メタアナリシスの結果は付録に記載した。また、本 CQ で使用した用語の解説を (Table 8-5, 8-6) に記載した。

本項で示す微量栄養素の濃度における検体 (血漿/血清) については、引用したガイドラインの記載通りとした。日本では血清で測定されることが多いが、血漿濃度 = 血清濃度と読み替えて問題ないとガイドライン作成委員会で判断した。

① ビタミン

ビタミン B1 (thiamine) は水溶性ビタミンに分類され、糖や脂肪酸の代謝に不可欠な補酵素である。ピルビン酸からアセチル CoA への変換やクエン酸回路に関係しており、ビタミン B1 欠乏によりエネルギー産生障害が生じる。ビタミン B1 欠乏により生じる症状には、乳酸アシドーシスや脚気、ウェルニッケ脳症などが知られている。重症患者ではビタミン B1 の摂取量低下と必要量増加が生じるため、前述の重篤な合併症回避を目的に投与されることが多い。しかし、重症患者におけるビタミン B1 投与は対象となる病態や有効性について、既存の RCT やメタアナリシスなどからは未だに結論が出ていない^{6,7)}。よって、新たに重症患者に対するビタミン B1 投与の効果についてシステマティックレビュー、メタアナリシスを行った。

今回行ったシステマティックレビュー、メタアナリシスでは 35 件の RCT を評価した⁸⁻⁴²⁾。重症患者に対するビタミン B1 投与は、ショックを平均差 11.4 時間短く (20.2 時間短い～2.7 時間短い) させ、臓器障害を示す SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) スコアを平均差 1.3 ポイント低く (1.9 低い～0.7 低い) する効果を示した。しかし、ICU 滞在期間は平均差 0.4 日長い (0.01 日長い～0.8 日長い) とわずかであるが有意に延長した⁴³⁾。(Table 8-8)。

ビタミン C (ascorbic acid) は抗酸化作用、抗炎症作用などをもつ水溶性ビタミンである。ビタミン C 欠乏では酸化ストレスによる細胞障害やカテコラミン生成低下をきたす。重症患者では侵襲による需要の増大などによりビタミン C が欠乏するため補充が有効であるとされていたが、現在でも対象となる病態も含めて議論が続いている。日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG 2020) では、敗血症患者に対して急性期にビタミン C の投与を行うことが弱く推奨された⁴⁴⁾。その後もビタミン C に関する RCT が次々と報告されたが、2022 年に Lamontagne らが 35 施設の敗血症患者 (n = 872) を対象とした RCT (LOVIT trial) で、ビタミン C の静脈内投与 (6 時間毎に 50 mg/kg) により 28 日死亡および臓器障害の複合アウトカムの発生が有意に増加 (リスク比 (RR) 1.2, 95% 信頼区間 (CI) 1.0～1.4) することを報告した⁴⁵⁾。J-SSCG 2020 特別委員会は、LOVIT trial を含む RCT 23 件のメタアナリシスによる再検討を行い、「敗血症患者にビタミン C の投与を行わないことを弱く推奨する」と変更した⁴⁶⁾。Surviving Sepsis Campaign Guideline 2021 (SSCG 2021) では、「成人の敗血症および敗血症性ショックに対するビタミン C の静脈内投与をしないことを提案する (弱い非推奨)」と同様の推奨となっている⁴⁷⁾。一方、最近報告された敗血症患者に対するビタミン C 投与に関する 18 件の RCT (n = 3364) のメタアナリシスでは、SOFA スコア改善 (平均差 -0.6, 95% CI -1.0～-0.3) および血管収縮薬使用期間の短縮 (平均差 -15.1, 95% CI -21.6～-8.6) が示された⁴⁸⁾。しかし短期死亡においては有効性が認められず (オッズ比 (OR) 0.89, 95% CI 0.77～1.04)、臓器障害や血糖異常などの有害事象はビタミン C 投与で有意に多かった (OR 2.0, 95% CI 1.1～3.7)。サブグループ解析では、ビタミン C 投与量が 25～100 mg/kg/日の群において短期死亡の有意な減少がみられた (OR 0.8, 95% CI 0.7～1.0)。重症患者に対するビタミン C 単独投与の SR では、16 件の RCT (n = 2130) のメタアナリシスから、ビタミン C 投与が重症患者、特

に死亡リスクの高い患者群で死亡率低下に寄与したことが示された(RR 0.7, 95% CI 0.6~0.9)⁴⁹⁾。現在までに報告されている SR およびメタアナリシスによると、重症度の高い患者においてビタミン C 単独投与が有効である可能性がある。ただし、大規模 RCT での有害な報告もあることから投与には十分注意する必要がある。今後、適切な投与量やタイミング、投与期間、患者群についての研究が待たれる。

ビタミン D は脂溶性ビタミンの一種でカルシウム・リンの吸収や血中濃度の調整、心筋収縮力の増大および免疫細胞の調節などに作用している。ビタミン D は肝臓で 25-ヒドロキシビタミン D (25(OH)D) へ代謝され、その後に腎臓で活性型の 1,25-ジヒドロキシビタミン D へ代謝される。重症患者では血清 25(OH)D 濃度が低下することが知られており、敗血症の発症率や死亡率の上昇に関与すると報告されている⁵⁰⁾。ICU 患者では紫外線照射による皮膚でのビタミン D₃ 産生が低下するため、補充にはビタミン D を経腸もしくは経静脈で投与する。J-SSCG2020 では、11 件の RCT を用いたメタアナリシスから「敗血症患者に対して、ビタミン D 投与を行わないことを弱く推奨する」となっているが⁴⁴⁾、通常の経腸栄養剤などによるビタミン D 投与を妨げるものではないと説明されている。なお、SSCG 2021 ではビタミン D 投与について言及されていない。一方、重症患者に対するビタミン D 投与に関する 16 件の RCT (n = 2449) のメタアナリシスが 2022 年に報告された⁵¹⁾。投与経路(経管、静脈内、筋肉内)や投与量(120,000~540,000 IU)は様々ではあるが、ビタミン D 投与により死亡率の低下(RR 0.8, 95% CI 0.6~1.0)、ICU 滞在期間の短縮(平均差 -3.1 日, 95% CI -5.4~-0.9)、人工呼吸期間の短縮(平均差 -5.1 日, 95% CI -7.4~-2.7)が認められた。今後、適切な投与量、投与経路、患者層を解明する質の高い研究が必要である。ESPEN ICU 臨床栄養ガイドライン(部分)改訂版(2023)でも、ビタミン D 投与に関する推奨から、まずはビタミン D 不足・欠乏リスクがある患者に対する 25(OH)D 濃度の評価へと変更された⁴⁾。

重症患者におけるビタミン投与の有効性に関する研究は多いが、上記のように投与量や投与方法(単独または併用)が様々であること、対象患者における補充療法の必要性が証明されていないことなど留意すべき点も多い。ビタミン欠乏に対する補充は必須であるとされるが、適切な投与量や投与方法に関するエビデンスの集積が今後さらに必要である。

② 微量元素

日本人の食事摂取基準(2020 年版)には 8 種類の微量元素(鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン)が挙げられている⁵⁾。微量元素は重症病態では血清濃度が低下することが知られており、適切な補充が考慮される。近年、CRRT による微量元素の欠乏が注目されている。Fah らは CRRT が実施された群では 89.8%の患者で 1 つ以上の微量元素が欠乏しており、CRRT 非実施群の 61.4%と比較し有意に高かったと報告した(p = 0.002)。特に、銅の欠乏の頻度が高く(74.5%)、セレン(44.4%)、亜鉛(21.4%)と続いていた⁵²⁾。重症患者においては病態や治療に応じて、銅、セレン、亜鉛のモニタリングを考慮すべきとされている⁵³⁾。また、これらの微量元素は、炎症による影響で血漿中の濃度が変化するため、CRP と同時に測定することが推奨されている²⁾。CRP 値が 20 mg/L (SI 単位)(本邦で頻用されている単位では 2.0 mg/dL)を超える場合の測定値の解釈には注意が必要である。ここでは生体内に多く存在し重要な役割を果たしている微量元素であり、かつ重症患者で欠乏する頻度が高いセレン、亜鉛、銅について記載する。

セレンは、抗酸化作用による酸化ストレスの制御や甲状腺ホルモンの合成および代謝調節などに関与している重要な微量元素である。セレンの欠乏は不整脈や心筋症、甲状腺機能障害などの発症と関係することが知られており、欠乏のリスク因子として、熱傷、CRRT、長期の中心静脈栄

養や成分栄養剤による経腸栄養，慢性腎不全などがある。また，重症患者においてはセレン欠乏が死亡に関連しているとされる⁵⁴⁾。2023年には24 RCTのメタアナリシスが報告され，セレン投与による全死亡の減少(RR 0.8, 95% CI 0.7~1.0)，急性腎障害(acute kidney injury, AKI)の減少(RR 0.7, 95% CI 0.5~1.0)が示された⁵⁵⁾。

本邦の高カロリー輸液用の複合微量元素製剤にはセレンが含まれていないが(Table 8-8)，2019年より低セレン血症治療にセレン製剤の注射薬が使用できるようになった。日本の「セレン欠乏症の診療指針 2018」では，致死的な合併症を引き起こすセレン欠乏症のリスクは予測できるため，リスクがある患者に関しては血中セレン値のモニタリングを定期的に行うことを提案している⁵⁶⁾。一方，ESPEN 微量栄養素ガイドライン 2022 では，CRP 値と血漿セレン濃度は関連することから，CRP 値に応じたセレンの補充が推奨されている^{2,58)}。このことから CRP 高値を示すことが多い重症患者へのセレン補充の必要性について，今後さらに検討が必要と考えられる。

亜鉛は免疫機能の維持や DNA 合成，タンパク質の合成や立体構造の安定化などに不可欠な微量元素である。AKI を併発した重症患者に対する亜鉛補充の効果について，傾向スコアマッチングにより解析した報告がある⁵⁹⁾。亜鉛の補充は，院内死亡率の低下(ハザード比(HR) 0.5, 95% CI 0.3~0.8)，30 日死亡率の低下(HR 0.5, 95% CI 0.3~0.9)と関連があることが示された。またサブグループ解析では，Stage 1 の敗血症性 AKI で効果が大きいことが示された。2 件の RCT(n = 168)を対象としたメタアナリシスでは，亜鉛による死亡率の改善効果は認められていない(RR 0.7, 95% CI 0.4~1.3)⁶⁰⁾。ESPEN 微量栄養素ガイドライン 2022 では，炎症による偽低値の可能性があるため，血漿中の亜鉛濃度の評価においても CRP とアルブミンとの同時測定が推奨されている²⁾。亜鉛欠乏症に内服薬による補充が行われるが，2024 年には 1 日 1 回投与の治療薬が承認された。

銅は，エネルギー産生や鉄代謝，結合組織の成熟，神経伝達物質の産生，活性酸素除去などに関与し，貧血，免疫不全，不整脈，創傷治癒遅延などを引き起こす。これらの症状を予防するために，銅欠乏に対する補充は重要である。しかし，重症患者に対する銅の効果に関する大規模 RCT はなく，エビデンスは乏しい。重症患者における銅欠乏の原因として CRRT，消化管手術(特に摂取した栄養が十二指腸を経由しない場合)，熱傷などが挙げられており，それらの患者では銅欠乏に注意が必要である⁵⁶⁾。また，亜鉛の過剰摂取も銅欠乏の原因となる。他の微量栄養素と異なり，血漿中の銅濃度は炎症の急性期に上昇する。ESPEN 微量栄養素ガイドライン 2022 では，銅の測定の際には CRP を同時に測定することが推奨されており，CRP 値に応じて補充を考慮すべき銅濃度に関して記載されている²⁾。しかし，本邦では銅欠乏に対して銅を単独で補充できる内服薬や静注薬は存在しない問題があり，補充は難しい。

重症患者における微量元素の有効性については，質の高い研究が少なく，現時点のエビデンスでは意見が分かれる部分が多い。しかし，微量元素欠乏は様々な症状をきたす可能性があり，欠乏に対する補充は必須と考えられる。観察研究による報告も少なく，炎症や病態により血中の微量元素の濃度も変化するため評価が難しい。診断するための適切な検査方法やそのタイミング，検査値などについての研究も今後必要である。

Table 2-8-1. 日本人の食事摂取基準(ビタミン, 2020 年版) 5)をもとに作成

	推定平均必要量		推奨量		耐容上限量	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
ビタミン B1 (mg/日)	1.0～1.2	0.8～0.9	1.2～1.4	0.9～1.1		
ビタミン C (mg/日)	80～85	80～85	100	100		
ビタミン D (μg/日)	8.5	8.5	100	100		
ビタミン A (μgRAE/日)	550～650	450～500	800～900	650～700	2700	2700
ビタミン E (mg/日)	(目安量) 6.0～7.0	(目安量) 5.0～6.5			750～900	650～ 700

μgRAE:レチノール活性当量

Table 2-8-2. ESPEN 微量栄養素ガイドライン 2022 におけるビタミンの投与推奨量 2)をもとに作成

	食事摂取基準 31～70 歳)	経腸栄養(必要量増加時※, 1500 kcal あたり)	経静脈栄養(必要量増加時※)
ビタミン B1 (mg/日)	1.1～1.2 mg	100 mg	100～200 mg
ビタミン C (mg/日)	75～90 mg	200 mg	200～500 mg
ビタミン D3 (μg/日) コレ カルシフェロール	15～20 μg	30 μg	20～25 μg (800～1000 IU)
ビタミン A (μg/日) レチノール	700～900 μg	1500 μg	1100 μg
ビタミン E (mg/日) αトコフェロール	15 mg	40 mg	20 mg

※必要量の増加は、消化管などからの継続的な喪失、持続的腎代替療法、代謝亢進、経静脈栄養開始前からの消耗、妊娠中の患者で生じうる。

Table 2-8-3. 日本人の食事摂取基準(微量元素, 2020 年版)5)をもとに作成

	推定平均必要量		推奨量		耐容上限量	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
鉄(mg/日)	6.0～6.5	5.0～5.5 (月経あり) 8.5～9.0	7.0～7.5	6.0～6.5 (月経あり) 0.5～11.0	50	40
亜鉛(mg/日)	9	6～7	10～11	8	40～45	30～35
銅(mg/日)	0.7	0.6	0.8～0.9	0.7	7	7
マンガン(mg/日)			(目安量) 4.0	(目安量) 3.5	11	11
ヨウ素(μ g/日)	95	95	130	130	3000	3000
セレン(μ g/日)	25	20	30	25	400～450	350
クロム(μ g/日)			(目安量) 10	(目安量) 10	500	500
モリブデン(μ g/日)	20～25	20	25～30	25	600	500

Table 2-8-4. ESPEN 微量栄養素ガイドライン 2022 における微量元素の投与推奨量 2)をもとに作成

	食事摂取基準 (31～70 歳)	経腸栄養 (必要量増加時※, 1500 kcal あたり)	経静脈栄養 (必要量増加時※)
鉄 (mg/日)	8 (19～50 歳女性 18)	30	1
亜鉛 (mg/日)	8～11	20	6～12
銅 (mg/日)	0.9	1～3	0.5～1.0
マンガン (mg/日)	1.8～2.3	2～3	55
ヨウ素 (μ g/日)	150	150～300	130
セレン (μ g/日)	55	200	150～200
クロム (μ g/日)	20～35	200	15
モリブデン (μ g/日)	45	250	19～25

※必要量の増加は、消化管などからの継続的な喪失、持続的腎代替療法、代謝亢進、経静脈栄養開始前からの消耗、妊娠中の患者で生じる。

Table 2-8-5. 微量栄養素の必要量に関する用語 2,5) をもとに作成

日本語	英語	用語の解説
推定平均必要量	Estimated average requirement (EAR)	母集団における必要量の平均値の推定値 集団の 50%のものが必要量を満たすと推定される量
推奨量	Recommended dietary allowance (RDA)	母集団のほぼ全員 (97～98%) が必要量を充足している量
耐用上限量	Tolerable upper intake level (UL)	健康障害をもたらすリスクがないとみなされる摂取量の上限量
目安量	Adequate intake (AI)	EAR, RDA が設定できない場合に設定 一定の栄養状態を維持するのに十分な量
食事摂取基準	Dietary reference intake (DRI)	遵守した場合に, 摂取不足や過剰摂取の可能性が低いとされる基準量

Table 2-8-6. 栄養状態の評価に関する用語の定義 2) をもとに作成

状態	Status	定義
適量	Adequate	血中/血漿中濃度が基準範囲内で, 臨床症状や兆候がない
欠乏/不足	Depletion	栄養素の客観的な喪失, または摂取量が標準摂取量を下回り, 血中/血漿濃度が基準値以下である状態 この段階では臨床症状や兆候はみられない
欠乏症	Deficiency	栄養素の客観的な喪失, または標準的な摂取量を下回っている状態と証明されている状態 かつ 欠乏に伴う臨床症状または兆候がみられる, または血中/血漿濃度が基準値以下で, 欠乏による代謝異常がある状態
過剰	Overdose	推奨量を超える量の投与または摂取 基準値の上限を超える濃度の検出

Table 2-8-7. エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	全体的なエビ デンスの確実 性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果 (95% CI)
							ビタミン B1 なし	ビタミン B1 あり		
死亡率(院内または退院後最長観察期間)										
2866 (25 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	467/1444 (32.3%)	421/1422 (29.6%)	RR 0.89 (0.75～1.06)	1,000 人あたり 36 人少ない (81 人少ない ～ 19 人多い)
ICU 在室日数										
2184 (15 RCT)	深刻でな い	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	1093	1091	－	MD0.4 日長い (0.01 日長い ～ 0.79 日長い)
感染発症率										
410 (4 RCT)	深刻でな い	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	31/205 (15.1%)	23/205 (11.2%)	RR 0.70 (0.33～1.47)	1,000 人あたり 45 人少ない (101 人少ない ～ 71 人多い)
人工呼吸器使用日数										
801 (8 RCT)	深刻でな い	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	403	398	－	MD0.02 日長い (0.13 日短い ～ 0.18 日長い)
Short Form Health Survey (SF-36/8)										
66 (1 RCT)	深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	30	36	－	MD3.8 点低い (8.09 点低い ～ 0.49 点高い)
SOFA スコア (最終記録時)										
1316 (14 RCT)	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く 示唆される ^g	⊕⊕○○ 低	659	657	－	MD1.29 点低い (1.91 点低い～ 066 点低い)
せん妄										
319 (3 RCT)	深刻でな い	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ⁱ	なし	⊕⊕○○ 低	46/157 (29.3%)	37/162 (22.8%)	RR 0.77 (0.55～1.09)	1,000 人あたり 67 人少ない (132 人少ない ～ 26 人多い)

確実性の評価						結果の要約				
--------	--	--	--	--	--	-------	--	--	--	--

全有害事象(複数ある場合は最も頻度が高いもの)

1951 (13 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^j	なし	⊕⊕○○ 低	27/977 (2.8%)	73/974 (7.5%)	RR 2.40 (0.91～6.34)	1,000 人あたり 39 人多い (2 人少ない ～ 148 人多い)
------------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	---------------	---------------	------------------------	---

血管収縮薬投与期間を含むショックの期間 (単位:時間)

906 (10 RCT)	深刻 ^k	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く 示唆される ^g	⊕⊕○○ 低	455	451	-	MD11.43 時間短い (20.16 時間短い ～ 2.69 時間短い)
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	---------------------------------	-----------	-----	-----	---	--

血中乳酸値 (mmol/L)

826 (10 RCT)	深刻 ^l	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く 示唆される ^g	⊕⊕○○ 低	414	412	-	MD0.34mmol/L 少ない (0.63mmol/L 少ない ～ 0.05mmol/L 少ない)
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	---------------------------------	-----------	-----	-----	---	---

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- 2 つの研究で High risk のバイアスを 1 つずつ含んでいるが、メタアナリシスでの研究の重みはそれぞれ 7.8%および 2.3%であったため、1 段階ダウングレードした。
- 総サンプルサイズが 2866 であり最適情報量を満たさないため、1 段階ダウングレードした。
- アウトカムの総イベント数 54 および総サンプル数 410 であり最適情報量を満たさず、さらに、統合推定値の 95%信頼区画が相当な利益と相当な害を含むため、2 段階ダウングレードした。
- 対象となった研究は 1 件であった。アウトカムデータの欠落によるバイアスのため (intervention 21/57, control 30/60), 1 段階ダウングレードした。
- 総サンプルサイズが 66 であり OIS を満たさず、統合推定値の 95%信頼区画が相当な利益と効果なしを含むため、2 段階ダウングレードした。
- 1 つの研究で High risk のバイアスを 1 つ含んでいるが、メタアナリシスでの研究の重みは 6.3%であったため、1 段階ダウングレードした。
- Funnel plot の形が左右非対称であり、出版バイアスの存在が疑われるため、1 段階ダウングレードした。
- 1 つの研究で High risk のバイアスを 1 つ含んでいるが、メタアナリシスでの研究の重みは 9.5%であったため、1 段階ダウングレードした。
- アウトカムの総イベント数 83 および総サンプル数 319 であり最適情報量を満たさない。さらに、統合推定値の 95%信頼区画が相当な利益と効果なしを含むことため、2 段階ダウングレードした。
- アウトカムの総イベント数 100 および総サンプル数 1951 であり最適情報量を満たさない。さらに、統合推定値の 95%信頼区画が効果なしと相当な害を含むことから、2 段階ダウングレードした。
- 1 つの研究で High risk のバイアスを 1 つ含んでいるが、メタアナリシスでの研究の重みは 12.8%であったため、1 段階ダウングレードした。
- 1 つの研究で High risk のバイアスを 1 つ含んでいるが、メタアナリシスでの研究の重みは 9.7%であったため、1 段階ダウングレードした。

Table 2-8-8. 本邦の高カロリー輸液用微量元素製剤の組成と ESPEN 微量栄養素ガイドライン 2022 における投与推奨量 2) をもとに作成

	組成		経静脈栄養(必要量増加時)※
鉄	35 μmol	1.95 mg	1 mg/日
亜鉛	60 μmol	3.92 mg	6～12 mg/日
銅	5 μmol	0.32 mg	0.5～1.0 mg/日
マンガン	1 μmol	54.9 μg	55 μg /日
ヨウ素	1 μmol	127 μg	130 μg /日
セレン	—	—	150～200 μg /日
クロム	—	—	15 μg /日
モリブデン	—	—	19～25 μg /日

※必要量の増加は、消化管などからの継続的な喪失、持続的腎代替療法、代謝亢進、経静脈栄養開始前からの消耗、妊娠中の患者で生じうる。

文献

- 1) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019;38:48–79.
- 2) Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr.* 2022;41:1357–424.
- 3) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. *日集中医誌.* 2016;23:185–281.
- 4) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2023;42:1671–89.
- 5) 「日本人の食事摂取基準(2020年版)」策定検討会. 「日本人の食事摂取基準(2020年版)」策定検討会報告書.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>(2023年7月8日閲覧).
- 6) Sedhai YR, Shrestha DB, Budhathoki P, et al. Effect of thiamine supplementation in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2021;65:104–15.
- 7) Shokri-Mashhadi N, Aliyari A, Hajhashemy Z, et al. Is it time to reconsider the administration of thiamine alone or in combination with vitamin C in critically ill patients? A meta-analysis of clinical trial studies. *J Intensive Care.* 2022;10:8.
- 8) Luger M, Hiesmayr M, Koppel P, et al. Influence of intravenous thiamine supplementation on blood lactate concentration prior to cardiac surgery: A double-blinded, randomised controlled pilot study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:543–8.
- 9) Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, et al. Thiamine as an adjunctive therapy in cardiac surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Crit Care.* 2016;20:92.
- 10) Donnino MW, Andersen LW, Chase M, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study. *Crit Care Med.* 2016;44:360–7.
- 11) Moskowitz A, Andersen LW, Cocchi MN, et al. Thiamine as a Renal Protective Agent in Septic Shock. A Secondary Analysis of a Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14:737–41.
- 12) Balakrishnan M, Gandhi H, Shah K, et al. Hydrocortisone, Vitamin C and thiamine for the treatment of sepsis and septic shock following cardiac surgery. *Indian J Anaesth.* 2018;62:934–9.
- 13) Harun NF, Cheah SK, Yusof AM, et al. Intravenous thiamine as adjuvant therapy for hyperlactatemia in septic shock patients. *Crit Care Shock.* 2019;22:288–98.
- 14) Chang P, Liao Y, Guan J, et al. Combined Treatment With Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2020;158:174–82.

- 15) Grossestreuer AV, Moskowitz A, Andersen LW, et al. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Health-Related Quality of Life in Sepsis. *Crit Care Explor.* 2020;2:e0270.
- 16) Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med.* 2020;46:2015–25.
- 17) Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, et al. Outcomes of Metabolic Resuscitation Using Ascorbic Acid, Thiamine, and Glucocorticoids in the Early Treatment of Sepsis: The ORANGES Trial. *Chest.* 2020;158:164–73.
- 18) Mohamed ZU, Prasannan P, Moni M, et al. Vitamin C Therapy for Routine Care in Septic Shock (ViCTOR) Trial: Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Administration on Inpatient Mortality among Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med.* 2020;24:653–61.
- 19) Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al. Effect of Ascorbic Acid, Corticosteroids, and Thiamine on Organ Injury in Septic Shock: The ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:642–50.
- 20) Moslemi R, Khalili H, Mohammadi M, et al. Thiamine for Prevention of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Gastrointestinal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Res Pharm Pract.* 2020;9:30–5.
- 21) Nasution AH, Yulianda RS. The Effect of Thiamine Administration on Interleukin-6 (Il-6) Enzyme, Lactate and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score in Patients with Sepsis. *J Drug Alcohol Res.* 2020;9:1–5.
- 22) Petsakul S, Morakul S, Tangsujaritvijit V, et al. Effects of thiamine on vasopressor requirements in patients with septic shock: a prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2020;20:280.
- 23) Reddy PR, Samavedam S, Aluru N, et al. Metabolic Resuscitation Using Hydrocortisone, Ascorbic Acid, and Thiamine: Do Individual Components Influence Reversal of Shock Independently? *Indian J Crit Care Med.* 2020;24:649–52.
- 24) Wani SJ, Mufti SA, Jan RA, et al. Combination of vitamin C, thiamine and hydrocortisone added to standard treatment in the management of sepsis: results from an open label randomised controlled clinical trial and a review of the literature. *Infect Dis (Lond).* 2020;52:271–8.
- 25) Berg KM, Grossestreuer AV, Andersen LW, et al. The Effect of a Single Dose of Thiamine on Oxygen Consumption in Patients Requiring Mechanical Ventilation for Acute Illness: A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Crit Care Explor.* 2021;3:e0579.
- 26) Deane AM, Jiang A, Tascone B, et al. A multicenter randomized clinical trial of pharmacological vitamin B1 administration to critically ill patients who develop hypophosphatemia during enteral nutrition (The THIAMINE 4 HYPOPHOSPHATEMIA trial). *Clin Nutr.* 2021;40:5047–52.
- 27) Hussein AA, Sabry NA, Abdalla MS, et al. A prospective, randomised clinical study comparing triple therapy regimen to hydrocortisone monotherapy in reducing mortality in septic shock patients. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e14376.

- 28) Jamshidi MR, Zeraati MR, Forouzanfar B, et al. Effects of triple combination of hydrocortisone, thiamine, and Vitamin C on clinical outcome in patients with septic shock: A single-center randomized controlled trial. *J Res Med Sci.* 2021;26:47.
- 29) Kamel NA, Soliman MM, Abo-Zeid MA, et al. Effect of Anti-Inflammatory and Antimicrobial Cosupplementations on Sepsis Prevention in Critically Ill Trauma Patients at High Risk for Sepsis. *Front Pharmacol.* 2021;12:792741.
- 30) Lubis B, Ganie RA, Lelo A, et al. Combination Therapy of Vitamin C and Thiamine on Matrix Metalloproteinases-9 (Mmp-9) for Septic in ICU. *J Drug Alcohol Res.* 2021;10:1-5.
- 31) Lubis B, Lelo A, Amelia P, et al. Effects of Thiamine on Balance between Matrix Metalloproteinases-9 (Mmp-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases-1 (TIMP-1). *J Drug Alcohol Res.* 2021;10:1-4.
- 32) Raghu K, Ramalingam K. Safety and Efficacy of Vitamin C, Vitamin B1, and Hydrocortisone in clinical outcome of septic shock receiving standard care: A quasi experimental randomized open label two arm parallel group study. *Eur J Mol Clin Med.* 2021;8:873-91.
- 33) Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325:742-50.
- 34) Ap GR, Daga MK, Mawari G, et al. Effect of Supplementation of Vitamin C and Thiamine on the Outcome in Sepsis: South East Asian Region. *J Assoc Physicians India.* 2022;70:11-2.
- 35) Lubis B, Lelo A, Amelia P, et al. The Effect of Thiamine, Ascorbic Acid, and the Combination of Them on the Levels of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-1 (TIMP-1) in Sepsis Patients. *Infect Drug Resist.* 2022;15:5741-51.
- 36) Lyu QQ, Zheng RQ, Chen QH, et al. Early administration of hydrocortisone, vitamin C, and thiamine in adult patients with septic shock: a randomized controlled clinical trial. *Crit Care.* 2022;26:295.
- 37) Nandhini N, Malviya D, Parashar S, et al. Comparison of the effects of vitamin C and thiamine on refractory hypotension in patients with sepsis: A randomized controlled trial. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2022;12:138-45.
- 38) Park JE, Jo YH, Hwang SY, et al. Biomarker Analysis for Combination Therapy of Vitamin C and Thiamine in Septic Shock: A Post-Hoc Study of the ATESS Trial. *Shock.* 2022;57:81-7.
- 39) Collie JTB, Jiang A, Abdelhamid YA, et al. Relationship of blood thiamine pyrophosphate to plasma phosphate and the response to enteral nutrition plus co-administration of intravenous thiamine during critical illness. *J Hum Nutr Diet.* 2023;36:1214-24.
- 40) Mohamed A, Abdelaty M, Saad MO, et al. Evaluation of Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Septic Shock: A Randomized Controlled Trial (the Hyvits Trial). *Shock.* 2023;59:697-701.

- 41) Roberson SW, Nwosu S, Collar EM, et al. Association of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Infusion With Long-term Cognitive, Psychological, and Functional Outcomes in Sepsis Survivors: A Secondary Analysis of the Vitamin C, Thiamine, and Steroids in Sepsis Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6:e230380.
- 42) Wang J, Song Q, Yang S, et al. Effects of hydrocortisone combined with vitamin C and vitamin B1 versus hydrocortisone alone on microcirculation in septic shock patients: A pilot study. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2023;84:111–23.
- 43) Nakanishi N, Abe Y, Matsuo M, et al. Effect of intravenous thiamine administration on critically ill patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2024;43:1–9.
- 44) Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020). *J Intensive Care*. 2021;9:53.
- 45) Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2022;386:2387–98.
- 46) 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 特別委員会. ビタミン C の投与に関する推奨の変更: 日本版敗血症診療ガイドライン 2020. *日集中医誌*. 2022;30:38–9.
- 47) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
- 48) Liang B, Su J, Shao H, et al. The outcome of IV vitamin C therapy in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2023;27:109.
- 49) Lee ZY, Ortiz-Reyes L, Lew CCH, et al. Intravenous vitamin C monotherapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2023;13:14.
- 50) de Haan K, Groeneveld AB, de Geus HR, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014;18:660.
- 51) Menger J, Lee ZY, Notz Q, et al. Administration of vitamin D and its metabolites in critically ill adult patients: an updated systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2022;26:268.
- 52) Fah M, Van Althuis LE, Ohnuma T, et al. Micronutrient deficiencies in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;50:247–54.
- 53) Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, et al. Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. 2019;38:584–93.
- 54) Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br J Anaesth*. 2007;98:775–84.

- 55) Jaff S, Zeraattalab-Motlagh S, Amiri Khosroshahi R, et al. The effect of selenium therapy in critically ill patients: an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Med Res*. 2023;28:104.
- 56) 児玉浩子, 浅桐公男, 位田忍, 他. セレン欠乏症の診療指針 2018. *日臨栄会誌*. 2018;40:239-83.
- 57) Altarelli M, Ben-Hamouda N, Schneider A, et al. Copper Deficiency: Causes, Manifestations, and Treatment. *Nutr Clin Pract*. 2019;34:504-13.
- 58) Duncan A, Talwar D, McMillan DC, et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:64-71.
- 59) Xia W, Li C, Zhao D, et al. The Impact of Zinc Supplementation on Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Propensity Score Matching Analysis. *Front Nutr*. 2022;9:894572.
- 60) Vesterlund GK, Jensen TS, Ellekjaer KL, et al. Effects of magnesium, phosphate, or zinc supplementation in intensive care unit patients—A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023;67:264-76.

WG3. 栄養モニタリングと特定の病態

CQ3-1: 重症患者に栄養療法を行う前に栄養評価は必要か？

Answer: 重症患者の栄養療法を行う前に栄養評価を行うことは必要である (Good Practice Statement)。

1) まとめ

本ガイドラインでは、栄養評価を栄養スクリーニングおよび栄養アセスメントをあわせたものと定義する。栄養評価は、栄養療法の計画と実施のために適切に行うことが必要である。栄養評価は栄養療法の前提になっているため、栄養評価を行う場合とそうでない場合の転帰を比較した RCT は存在せず、本 CQ における栄養評価の必要性を良質なエビデンスで示すことは難しい。栄養評価を行うことは栄養療法をより適切に、個々の病態に応じて提供することにつながる。そのため、栄養評価を行うことは有用であると高い確実性をもって考えられ、正味の利益が大きく、なおかつ疑いの余地のないものであること、CQ に対するエビデンスの収集や要約が困難であることについて議論し、委員の全会一致にて「Good practice statement (GPS)」として可決された。

栄養評価の最適な方法は確立されていないが、栄養スクリーニングでは栄養リスクのある患者の的確な抽出が、栄養アセスメントでは栄養障害の有無を診断し、さらに、身体計測、血液・生化学検査、臨床症状や食事・薬剤の摂取状況など包括的な評価を行い、各施設において一定の栄養評価方法を検討することが望ましい。

2) 背景

重症病態では、病前の栄養状態は良好な症例でも、炎症状態、異化亢進により栄養障害を誘導し得る。そのため、重症病態であることは栄養障害を生じるリスクがあると考えられており、ほぼすべての患者に対して栄養評価を行うことが求められる。ここでは、重症患者に栄養療法を行うにあたり実施する栄養評価について、栄養リスク(栄養障害を有するリスクおよびこれに関連する合併症などを生じるリスク)を抽出する栄養スクリーニングと、栄養障害を診断し、具体的な栄養計画に必要な栄養状態の詳細を把握するための栄養アセスメントをあわせたものを栄養評価と定義することとする。栄養評価は栄養療法を行うために必須のステップであるため、栄養評価を行う場合とそうでない場合の転帰の比較は行われていないが、栄養評価の結果と、患者アウトカム(死亡や合併症の発生)が関係するという報告は多い^{1),2)}。栄養スクリーニングと栄養アセスメントの概念については、未だ明確に定義されておらず、実臨床や研究において両者は十分に区別されていない。栄養に関連した指標を含んだ予後指数を算出するものや、栄養障害の診断に用いるものがある。そのため、本 CQ では栄養スクリーニングと栄養アセスメントの意義や概念について解説する。

3) 解説

1. 栄養スクリーニングと栄養アセスメントの概念

栄養評価が栄養アセスメントのみを意味する報告もあるが、先述の通り、本ガイドラインでは栄養スクリーニングと栄養アセスメントを合わせて栄養評価と定義している。一般に栄養療法のプロセスは、スクリーニングを行った後にアセスメントを実施し、これに基づいて立案した計画に沿って、トリートメントを行う。栄養スクリーニングは栄養障害やこれに起因する合併症の発症などのリスクのある患者を抽出する栄養療法の第一段階であり、重症患者においても同様である。ASPEN ガイドライン 2022 では ICU に入院したすべての患者の栄養リスクを決定することを推奨している^{3),4)}。

栄養スクリーニングで抽出された患者に対して行う栄養アセスメントには、栄養障害の有無と重症度の診断(診断のためのアセスメント; Primary Assessment)と、栄養療法に必要な詳細情報の収集と評価(栄養療法のためのアセスメント; Complete Assessment)からなり、本ガイドラインではこれらを併せて「栄養アセスメント」と定義した。これらにより適切な栄養療法計画を立案することができる^{3),5)}。こうした栄養スクリーニングおよび栄養アセスメントを行うにあたり、統一のツールを推奨する十分なエビデンスはない。一方で、それぞれのICUあるいは病棟においては、一定の評価概念に基づいてできるだけ同じものを使用することが望ましい。栄養アセスメントは一度だけ行うのではなく、栄養状態を含む全身状態が日々変化することを念頭に、繰り返して実施し、随時栄養療法計画に反映させる。

“nutritional assessment”で検索するとスクリーニングツールの有効性についての文献が多く検出され^{2),3)}、ASPEN や ESPEN では栄養スクリーニングは栄養アセスメントの一部であると受け入れられている。すなわち“nutritional assessment”という用語には複数の定義が存在し、栄養スクリーニングを含める場合と含めない場合が混在するなど厳密には区別できない。

2. 栄養スクリーニングおよびスコアリングの意義と目的

重症患者における栄養スクリーニングの目的は、栄養リスクのある患者を抽出することである。重症患者で考慮すべき側面のひとつは、重症化以前の栄養状態が良好であっても、急速にタンパク異化が亢進することや⁶⁾、消化吸収能の低下などに伴い⁷⁾栄養不良が高い確率で発生することである。これに対して一律の栄養スクリーニングツールを使用することで、栄養状態を客観的に評価し、個々の患者に適した栄養療法が可能になる⁸⁾。スクリーニングツールは重症患者に特異的なものから一般病棟で使用されるものまで幅広く、これまでに重症患者において栄養スクリーニングツールの有効性を比較した報告は多い。一般病棟含め多く用いられているスクリーニングツールには MST (Malnutrition Screening Tool)⁹⁾、MUST (Malnutrition Universal Screening Tool)¹⁰⁾、Mini Nutritional Assessment Short Form (MNA-SF)、急性期に特化した NRS (Nutritional Risk Screening) 2002¹¹⁾、周術期低栄養のスクリーニングである Perioperative Nutrition Score (PONS)¹²⁾などがあり、BMI や直近の体重減少が評価項目となることが多い。これらの評価項目は栄養アセスメントの一部として用いられることも少なくない。

栄養状態に関与する項目をスコアリングし、予後予測や低栄養およびこれに起因する合併症の発症のリスク判定を行う栄養スコアリングは栄養スクリーニングとして用いる場合と、栄養アセスメントの一部として用いる場合がある。我が国でよく用いられている予後推定栄養指数である Prognostic nutritional index (PNI) は消化器外科手術患者の合併症発生を予測するものとして開発された。また、ICU 入室患者の転帰との関連が示唆される Nutritional Risk Index (NRI)^{13,14)}、NRI を高齢者向けに改良した Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)¹⁵⁾、栄養状態や免疫能を反映した Controlling Nutrition Status (CONUT)¹⁶⁾などがある。ICU 入室患者に対する栄養アセスメントには、ASPEN ガイドライン 2022 が推奨する Nutrition Risk in Critically ill Score (NUTRIC)、その修正版である modified NUTRIC (mNUTRIC)^{1),17)-19)}、NRS 2002²⁰⁾、SCREENIC (Screening of Nutritional Risk in Intensive Care) risk prediction score^{21),22)}などがある (Supplemental table 1)。本ガイドラインでは、栄養スクリーニング・スコアリングツールについて特定のツールを推奨しないが、栄養スクリーニングが具体的な栄養療法実施計画のための第一段階であると定義づけることとする。

3. 栄養アセスメントの意義と目的

診断のための栄養アセスメントには、Subjective Global Assessment (SGA; 主観的グローバル評

価)²³⁾や Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), Mini Nutritional Assessment (MNA)^{22),24)}などがある。低栄養の国際診断基 Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria²⁵⁾は、栄養の診断と重症度を判定するための基準で筋肉量を評価することがひとつの特徴であり、診断のためのアセスメントに該当する。重症患者ではまだ十分に評価されていないが、Diaz らのシステマティックレビュー、メタアナリシスでは、GLIM 基準で抽出した ICU 低栄養患者は予後に対して感度、特異度ともに高く²⁶⁾、今後は ICU 患者においても使用が検討される可能性がある。重症病態において個々の患者が有する栄養リスクは刻々と変化するため、栄養アセスメントは繰り返し行う必要がある。

栄養療法のためのアセスメント(Complete Assessment)の項目には、栄養摂取調査、視診や触診などの診察、体組成などの身体計測、血液・生化学検査、間接熱量計や呼吸機能などの生理機能検査、嚥下機能などの検査などが挙げられる。身体計測においては、細胞外液の影響を受けやすい体重よりも、除脂肪体重が重要な指標になると認識されている^{27),28)}。血液・生化学検査の項目は個々の病態により様々であるが、共通して考慮すべき項目がある。アルブミンおよびプレアルブミンなどの検査値は炎症の影響を受けるため、急性期における栄養アセスメント項目には含まない。一方、免疫能の指標である総リンパ球数は、栄養アセスメントに用いることが多い²⁹⁾。そのほか、カリウムやナトリウムは、病態把握に加えて、静脈・経腸栄養療法の中で製剤、栄養剤の選択において重要である。また、リンやマグネシウムについては refeeding 症候群(refeeding syndrome; RFS)のリスクを評価する上で有用な指標となる。体重変化に大きな影響を及ぼす浮腫や腹水、胸水なども栄養アセスメントの対象の一つであり、これらは ICU 入室前の著明な体重増加や ICU 入室期間中の体重減少の因子となることが多いため栄養アセスメント項目として用いられる。また、消化管出血による貧血、低栄養状態の遷延に伴う褥瘡、下痢や便秘を含む消化器症状なども把握し、栄養療法において考慮すべき点を包括的に評価する。その他、ICU 入室までの食事摂取状況、服薬状況も個々に応じた栄養療法に重要な項目である。Post-Intensive Care Syndrome の観点から、今後は身体機能評価(SF-36)、フレイル評価(Clinical Frailty Score)を栄養アセスメントの一環とすることも検討すべきかもしれない³⁰⁾⁻³²⁾。

4) 文献

- 1) Lin PY, Yen YT, Lam CT, et al. Use of modified-NUTRIC score to assess nutritional risk in surgical intensive care unit. J Chin Med Assoc 2021;84:860-4. PMID: 34108425.
- 2) Hai PD, Viet Hoa LT. The Prognostic Accuracy Evaluation of mNUTRIC, APACHE II, SOFA, and SAPS 2 Scores for Mortality Prediction in Patients with Sepsis. Crit Care Res Pract 2022;13;2022:4666594. PMID: 36274819
- 3) McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, et al. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. Am J Gastroenterol 2016;111:315-34. PMID: 26952578
- 4) Hoffmann M, Schwarz CM, Furst S, et al. Risks in Management of Enteral Nutrition in Intensive Care Units: A Literature Review and Narrative Synthesis. Nutrients 2020;13:82. PMID: 33383941
- 5) Rabito EI, Marcadenti A, da Silva Fink J, et al. Nutritional Risk Screening 2002, Short Nutritional Assessment Questionnaire, Malnutrition Screening Tool, and Malnutrition Universal Screening Tool Are Good Predictors of Nutrition Risk in an Emergency Service. Nutr Clin Pract 2017;32:526-32. PMID: 28199797
- 6) Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA. 2013;310:1591-600. PMID: 24108501

- 7) Koekkoek KW, van Zanten AR. Nutrition in the critically ill patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2017;30:178–85. PMID: 28151828
- 8) Domenech-Briz V, Gea-Caballero V, Czapla M, et al. Importance of nutritional assessment tools in the critically ill patient: A systematic review. *Front Nutr* 2022;9:1073782. PMID: 36793999
- 9) Ferguson M, Capra S, Bauer J, et al. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition* 1999;15:458–64. PMID: 10378201
- 10) Scott A. Screening for malnutrition in the community: the MUST tool. *Br J Community Nurs* 2008;13:406, 408, 410–402. PMID: 19024035
- 11) Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. Educational, Clinical Practice Committee ESoP, Enteral N. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415–21. PMID: 12880610
- 12) Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesth Analg* 2018;126:1883–95. PMID: 29369092
- 13) Buzby GP, Knox LS, Crosby LO, et al. Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients. *Am J Clin Nutr* 1988;47:366–81. PMID: 3124598
- 14) Kundu R, Seeger R, Elfassy MD, et al. The association between nutritional risk index and ICU outcomes across hematologic malignancy patients with acute respiratory failure. *Ann Hematol* 2023;102:439–45. PMID: 36542101
- 15) Bouillanne O, Morineau G, Dupont C, et al. Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr* 2005;82:777–83. PMID: 16210706
- 16) Ignacio de Ulibarri J, Gonzalez-Madrono A, de Villar NG, et al. CONUT: a tool for controlling nutritional status. First validation in a hospital population. *Nutr Hosp* 2005;20:38–45. PMID: 15762418
- 17) Mendes R, Policarpo S, Fortuna P, et al. Nutritional risk assessment and cultural validation of the modified NUTRIC score in critically ill patients—A multicenter prospective cohort study. *J Crit Care* 2017;37:45–9. PMID: 27621112
- 18) Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Use of Nutrition Risk in Critically ill (NUTRIC) Score to Assess Nutritional Risk in Mechanically Ventilated Patients: A Prospective Observational Study. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:253–56. PMID: 28584426
- 19) Wang N, Wang MP, Jiang L, et al. Association between the modified Nutrition Risk in Critically Ill (mNUTRIC) score and clinical outcomes in the intensive care unit: a secondary analysis of a large prospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2021;21:220. PMID: 34496742
- 20) Machado Dos Reis A, Marchetti J, Forte Dos Santos A, et al. NUTRIC Score: Isolated and Combined Use With the NRS–2002 to Predict Hospital Mortality in Critically Ill Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:1250–6. PMID: 32026516
- 21) Razzera EL, Milanez DSJ, Silva FM. Derivation of the Screening of Nutritional Risk in Intensive Care (SCREENIC) risk prediction score: A secondary analysis of a prospective

- cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2024;48:82–92. PMID: 37855263
- 22) Rattanachaiwong S, Zribi B, Kagan I, et al. Comparison of nutritional screening and diagnostic tools in diagnosis of severe malnutrition in critically ill patients. *Clin Nutr* 2020;39:3419–25. PMID: 32199698
 - 23) Gonzalez MC, Bielemann RM, Kruschardt PP, et al. Complementarity of NUTRIC score and Subjective Global Assessment for predicting 28-day mortality in critically ill patients. *Clin Nutr* 2019;38:2846–50. PMID: 30595375
 - 24) Ozbilgin S, Hanci V, Omur D, et al. Morbidity and mortality predictivity of nutritional assessment tools in the postoperative care unit. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5038. PMID: 27749567
 - 25) Cederholm T, Jensen GL. To create a consensus on malnutrition diagnostic criteria: A report from the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) meeting at the ESPEN Congress 2016. *Clin Nutr* 2017;36:7–10. PMID: 28034565.
 - 26) Diaz G, MI TDC, Gonzalez MC, et al. The global leadership initiative on malnutrition criteria for the diagnosis of malnutrition in patients admitted to the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2023;42:182–9. PMID: 36599273
 - 27) Thackeray M, Mohebbi M, Orford N, et al. Lean mass as a risk factor for intensive care unit admission: an observational study. *Crit Care* 2021;25:364. PMID: 34663393
 - 28) Barreto EF, Kanderi T, DiCecco SR, et al. Sarcopenia Index Is a Simple Objective Screening Tool for Malnutrition in the Critically Ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:780–8. PMID: 30561031
 - 29) Lee JS, Choi HS, Ko YG, et al. Performance of the Geriatric Nutritional Risk Index in predicting 28-day hospital mortality in older adult patients with sepsis. *Clin Nutr* 2013;32:843–8. PMID: 23391456
 - 30) Lobo-Valbuena B, Molina R, Castaneda-Vozmediano R, et al. Functional independence, frailty and perceived quality of life in patients who developed delirium during ICU stay: a prospective cohort study. *Eur J Med Res* 2023;28:560. PMID: 38049839
 - 31) Wernly B, Bruno RR, Beil M, et al. Frailty's influence on 30-day mortality in old critically ill ICU patients: a bayesian analysis evaluating the clinical frailty scale. *Ann Intensive Care* 2023;13:126. PMID: 38091131
 - 32) Takeshita K, Maruyama T, Matsudaira K, et al. Validity and reliability of SRSI and SF-36 in Japanese patients with scoliosis. *Stud Health Technol Inform* 2006;123:337–42. PMID: 17108448

CQ3-2: 重症患者において消費エネルギー量の推定に間接熱量測定を実施すべきか？

Answer: 消費エネルギー量の推定に間接熱量測定を行うことを弱く推奨する (GRADE 2B: エビデンスの確実性 = 中)。

1) 背景

重症患者の栄養投与量設計において、消費エネルギー量の推定は重要である。消費エネルギー量の推定方法には、間接熱量測定や各種推算式がある。とくに、体重が不正確な状態や著しく代謝動態が変化するような状態では間接熱量測定の方が望ましいとされているが¹⁾⁻³⁾、国内で利用できる施設が限られており、測定条件や測定技術、コスト面の問題もある。一方、間接熱量測定を実施できない施設では推算式で求めるしか方法がないのが現状であるが、推算式は健常者を基に算出されたものも多く、推算式や係数の選択は現場の裁量に委ねられており、測定精度の問題がある。間接熱量測定を導入する価値があるか、推算式を用いた推定でも十分かを、明らかにすることは重要臨床課題である。

2) 効果のバランス

9 件の RCT (n = 1178) を用いたメタアナリシスを行った (Table 3-2-1)⁴⁾⁻¹²⁾。望ましい効果として短期死亡 (90 日未満または院内死亡) は 1000 人あたり 36 人少なかった (77 人少ない～15 人多い)。一方、望ましくない効果として ICU 滞在日数、人工呼吸期間、肺炎、腎機能障害を認めたが、いずれもわずかであった。望ましい効果は小さく、望ましくない効果はわずかであったため、相対価値を考慮した効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。

3) 容認性

間接熱量測定は非侵襲的で 1 人 1 人の患者にとっても受け入れられやすいと考えられ、最近の機器では測定に求められる技術も高くない¹³⁾。ただし、間接熱量測定は、人工呼吸器を装着している患者にのみ使用されることが多い。さらに、間接熱量計の導入には数百万円を要する上、1 患者 1 回の測定ごとにランニングコストがかかり、現時点では検査測定処置に見合った保険収載もないため、減価償却も期待できない。すでに機器を保持している施設では容認性が高いが、間接熱量計の導入・維持に伴うコストや時間的制約のため、重症患者全員を測定することはできない。

4) 判断の要約 (Table 3-2-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

ASPEN ガイドライン 2016 では、「必要エネルギー量の推定には、使用可能な施設では間接熱量計の使用を提案し、使用できない施設においては予測式や体重を元にした推算式 (25-30kcal/kg/日) を提案する」という内容が述べられていたが、最新のものでは更新されていない¹⁾。

一方、ESPEN ガイドライン 2023 では、「人工呼吸器装着患者では間接熱量計を用いて消費エネルギー量を推定し、early phase においては消費エネルギーよりも少なめの栄養投与 (70% を超えない)、その後は消費エネルギー通りの栄養投与を積極的行っても差し支えない」、「もし推算式を使用する場合、最初の 1 週間は推定値の 70% を超えない栄養投与が好ましい」と、間接熱量測定と推算式の具体的な利用方法についても述べられている²⁾。

6) 実施に関わる検討事項

間接熱量測定の方が推算式よりも精確性や個別化医療を目指す観点では優れていると考えられるが、間接熱量計が導入されていない施設にとっては、導入費が高いことや保険収載されていないこともあり、中等度の資源量が必要であることに留意すべきである。また、機器の精度は上がっているが¹³⁾、非侵襲的人工呼吸器、ECMO (extracorporeal membrane oxygenation)、高い吸入酸素濃度、高度な人工呼吸器設定を要する患者や気胸の患者などでは精度が低下する、もしくは測定困難な可能性がある。

今回行ったメタアナリシスの post-hoc 解析において、推定値と実際の投与量の乖離、測定のタイミングや頻度が RCT によって異なることも課題となった¹⁴⁾。また、今後、間接熱量測定に関する費用対効果や特定の患者群に対する効果についての研究も望まれる。

7) 文献

- 1) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). J Parenter Enteral Nutr 2016;40:159–211. PMID: 26773077
- 2) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2023;42:1671–89. PMID: 37517372
- 3) Duan JY, Zheng WH, Zhou H, et al. Energy delivery guided by indirect calorimetry in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 2021;25:88. PMID: 33639997
- 4) Saffle JR, Larson CM, Sullivan J. A randomized trial of indirect calorimetry-based feedings in thermal injury. J Trauma. 1990;30:776–82. PMID: 2116532
- 5) Singer P, De Waele E, Sanchez C, et al. TICACOS international: A multi-center, randomized, prospective controlled study comparing tight calorie control versus Liberal calorie administration study. Clin Nutr 2021;40:380–7. PMID: 32534949
- 6) Farah HA, Saw KC, Nadia MN, et al. A Comparison between Continuous Indirect Calorimetry and Single Weight-Based Formula in Estimating Resting Energy Expenditure in Nutritional Therapy: A Prospective Randomized Controlled Study in Critically Ill Patients. Med & Health 2021;16:207–15.
- 7) Singer P, Anbar R, Cohen J, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Intensive Care Med 2011;37:601–9. PMID: 21340655
- 8) Anbar R, Beloosesky Y, Cohen J, et al. Tight calorie control in geriatric patients following hip fracture decreases complications: a randomized, controlled study. Clin Nutr 2014;33:23–8. PMID: 23642400
- 9) Landes S, McClave SA, Frazier TH, et al. Indirect Calorimetry: Is it Required to Maximize Patient Outcome from Nutrition Therapy? Curr Nutr Rep 2016;5:233–9.
- 10) Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, et al. Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. Intensive Care Med 2017;43:1637–47. PMID: 28936712
- 11) Azevedo JRA, Lima HCM, Montenegro WS, et al. Optimized calorie and high protein intake versus recommended caloric-protein intake in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled phase II clinical trial. Rev Bras Ter Intensiva 2019;31:171–9. PMID: 31141081

- 12) Gonzalez-Granda A, Schollenberger A, Haap M, et al. Optimization of Nutrition Therapy with the Use of Calorimetry to Determine and Control Energy Needs in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: The ONCA Study, a Randomized, Prospective Pilot Study. *J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:481–9. PMID: 30251255
- 13) Oshima T, Delsoglio M, Dupertuis YM, et al. The clinical evaluation of the new indirect calorimeter developed by the ICALIC project. *Clin Nutr* 2020;39:3105–11. PMID: 32046881
- 14) Watanabe S, Izumino H, Takatani Y, et al. Effects of Energy Delivery Guided by Indirect Calorimetry in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2024;16:1452. PMID: 38794690

確実性の評価							結果の要約			
482 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕⊕⊕○ 中	33/241 (13.7%)	33/241 (13.7%)	RR 1.00 (0.64 to 1.57)	1000 人あたり 0 人少ない (49 人少ない ~ 78 人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比; RD: リスク差; SMD:標準化平均差

- a. 総イベント数やサンプルサイズが OIS（n=2000）に満たないため、1 段階グレードダウンした。
- b. 研究間のばらつきの割合 (I2) が高く、異質性が高いため、1 段階グレードダウンした。
- c. サンプルサイズが OIS（n=800）に満たないため、1 段階グレードダウンした。
- d. 研究間のばらつきの割合 (I2) が非常に高く、異質性が高いため、2 段階グレードダウンした。

Table 3-2-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ3-3: 重症患者における窒素バランスの役割は？

Answer: 窒素バランスは、生体内のタンパク質の増減を反映し、タンパク同化を評価する一つの指標となりうる(BQ に対する情報提示)。

1) まとめ

重症患者において窒素バランスの改善は予後改善に有効という十分な見解は得られていないが、窒素バランスは生体内のタンパク質の増減を反映し、タンパク同化を評価する指標となる可能性がある。

しかし、重症患者では窒素バランスの変動が大きいため、1回の測定による絶対値は予後と関連がなく、日々の変化や累積を評価する必要がある。また、食事や経腸栄養から摂取する窒素の吸収率、尿以外の窒素喪失の正確な算出が難しい上、RCT も不足しており、今後さらなる研究が望まれる。

2) 背景

飢餓状態ではエネルギー源として肝臓や筋肉のグリコーゲンが利用され、さらに飢餓状態が続くと脂肪や筋肉が利用される。脂肪を除いた体重が健常時の 70%程度まで減少すると、生命を維持できなくなり、死に至る。これを nitrogen death(窒素死)と呼ぶ。そのため除脂肪体重に相当する体タンパク量の変化をモニタリングすることができれば、その意義は大きい。

窒素バランスは、投与したタンパク質に含まれる窒素量から排泄される窒素量(尿、便、皮膚、胸水、腹水、滲出液など)を差し引いたものであり、生体内のタンパク質の増減の指標となる。しかし、尿以外からの窒素排泄量を正確に測定することは難しく、その効果に関する評価も定まっていないため、窒素バランスを評価する意義があるかどうかは重要臨床課題である。

3) 解説

窒素バランスとは、摂取したタンパク質やアミノ酸に含有される窒素量と排泄される窒素量の差である¹⁾。摂取したタンパク質はアミノ酸やペプチドの形で吸収され、その一部は遊離アミノ酸として存在する。遊離アミノ酸は一定量アミノ酸プールとして体内で蓄えられ、主にタンパク質の合成に利用される。タンパク質合成と分解が等しく、体の恒常性が保たれた状態においては、摂取した窒素量と尿や便などから排泄される窒素量は等しく窒素平衡の状態である。窒素平衡が崩れ、窒素バランスがプラスまたはマイナスに傾いた状態では同化が優位な状態または異化亢進状態になっていると判断できる。

窒素バランスは、[摂取した窒素量-排泄された窒素量]で求められ、摂取した窒素量(g/日)は、[摂取タンパク質量(g/日)/6.25]で算出できる。一方、排泄される窒素量の算出方法は複数あり、尿中窒素排泄量÷0.8 が簡便である²⁾⁻⁷⁾(Table 3-3)。ただし、窒素は、尿、便、汗、滲出液などから排泄され、尿中の尿素窒素だけではなく、アンモニアや尿酸としても排泄される。さらに、血中尿素窒素(BUN)の変化にも影響する。

ESPEN ガイドライン 2018, ASPEN ガイドライン 2016 では、肥満の重症患者におけるタンパク質投与量を調整するために窒素バランスの使用が推奨されている^{8),9)}。

2022 年のシステマティックレビューでは 8 件の研究を評価した結果、ICU 入室時の窒素バランスの絶対値は死亡率と関連がなく、ICU 入室後の窒素バランスの改善が死亡率減少に関連したと報告されている¹⁰⁾。重症患者では、1 日ごとの窒素バランスの変動が大きく¹¹⁾、一回の測定で窒素バランスの正確な評価は困難である。

また、重症患者に対して、より多くのタンパク質を投与することで窒素バランスが改善したという後ろ向き観察研究が複数ある¹²⁻¹⁵⁾。しかし、現時点ではタンパク質投与が窒素バランスを改善させるというRCTはない。とくに、重症患者では7日目までの早期に急速な筋肉量減少が発生することが示されているが¹⁶⁾、7日目以降の窒素バランスとの関係性について検討された報告が少ない。ICU入室2日目から10日目までの窒素バランスの累積が、入室1日目と10日目の大腿筋肉量の変化と正の相関を示した前向き観察研究があり¹⁷⁾、窒素バランスが筋肉量や除脂肪体重の急性期の推移を評価するモニタリングとして使用できる可能性はある¹⁸⁾。

食事や経腸栄養から摂取する窒素の吸収率に加え、窒素損失には便や汗などの定量化されていない窒素量も考慮する必要があるため、厳密な窒素バランスを評価することは容易ではない。重症患者では、日々の窒素出納量は大きく変動するため¹¹⁾、1回の測定で窒素出納量を正確に評価することは困難である。このような日々の測定誤差を可能な限り補正するためには、その日までの累積量で窒素出納量を考慮に入れる必要がある。また、窒素バランスと重症患者の臨床転帰を検討したRCTも不足しているため、今後さらなる研究が望まれる。

4) 文献

- 1) Kreymann G, DeLegge MH, Luft G, et al. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups--a systematic review. *Clin Nutr* 2012;31:168-175. PMID: 17663503
- 2) Blackburn GL, Bistrian BR, Maini BS, et al. Nutritional and metabolic assessment of the hospitalized patient. *JPEN* 1977;1:11-22. PMID: 10470748
- 3) Mackenzie TA, Clark NG, Bistrian BR, et al. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients: a review and supporting data for a previously proposed technique. *J Am Coll Nutr* 1985;4:575-81. PMID: 22310869
- 4) Dickerson RN, Maish GO 3rd, Croce MA, et al. Influence of aging on nitrogen accretion during critical illness. *JPEN* 2015;39:282-290. PMID: 24611520
- 5) Milner EA, Cioffi WG, Mason AD Jr, et al. Accuracy of urinary urea nitrogen for predicting total urinary nitrogen in thermally injured patients. *JPEN* 1993;17:414-416. PMID: 34729068
- 6) Dickerson RN, Tidwell AC, Minard G, et al. Predicting total urinary nitrogen excretion from urinary urea nitrogen excretion in multiple-trauma patients receiving specialized nutritional support. *Nutrition* 2005;21:332-8. PMID: 24637246
- 7) Benotti P, Blackburn GL. Protein and caloric or macronutrient metabolic management of the critically ill patient. *Crit Care Med* 1979;7:520-5. PMID: 11588461
- 8) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79. PMID: 18625051
- 9) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN* 2016;40:159-211. PMID: 21199173
- 10) Zhu YB, Yao Y, Xu Y, et al. Nitrogen balance and outcomes in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2022;9:961207. PMID: 33148950
- 11) Nakamura K, Ogura K, Nakano H, et al. Explorative Clustering of the Nitrogen Balance Trajectory in Critically Ill Patients: A Preliminary post hoc Analysis of a Single-Center Prospective Observational Study. *Ann Nutr Metab* 2023;79:460-468. PMID: 22381994
- 12) Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and

protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition*. 2003;19:909–916.

- 13) Singer P. High-dose amino acid infusion preserves diuresis and improves nitrogen balance in non-oliguric acute renal failure. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:218–222. PMID: 30348463
- 14) Allinstrup MJ, Esmailzadeh N, Knudsen AW, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr* 2012;31:462–468. PMID: 24562002
- 15) Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M et al. Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition. *JPEN* 2016;40:795–805. PMID: 15837779
- 16) Puthucherry ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;309:1591–1600. PMID: 26948254
- 17) Nakano H, Hashimoto H, Mochizuki M, et al. Urine Titin N-Fragment as a Biomarker of Muscle Injury for Critical Illness Myopathy. *Am J Respir Care Med* 2021;203:515–518. PMID: 23321763
- 18) Van Zanten ARH, De Waele E, Wischmeyer PE. Nutrition therapy and critical illness: practical guidance for the ICU, post-ICU, and long-term convalescence phases. *Crit Care* 2019;23:368. PMID: 34596901

Table 3-3. 排泄される窒素量の計算式の例

尿中尿素窒素量(g/日) + 4 ²⁾
尿中尿素窒素量に汗, 便などから排泄される窒素量 4g を追加する
尿中尿素窒素量(g/日) + 2 ³⁾
尿中尿素窒素量に汗, 便などから排泄される窒素量 2g を追加する
尿中尿素窒素量(g/日) ÷ 0.85 - 2 ⁴⁾
尿中尿素窒素量を 0.85 で除すことで補正し, 2g を引く
尿中尿素窒素量(g/日) ÷ 0.8 ⁵⁾
尿中尿素窒素量を 0.8 で除すことで, 尿中の総窒素量を推定できる。しかし, 便中や汗に含まれる窒素は勘案されていない。
尿中尿素窒素量(g/日) ÷ 0.85 ⁶⁾
尿中尿素窒素量を 0.85 で除することで, 尿中の総窒素量を推定できる。
尿中尿素窒素量(g/日) + 2 ± ΔBUN ⁷⁾
尿中尿素窒素量にそれ以外の窒素損失量の 2g を追加し, 血中尿素窒素の変化量を考慮する。毎日の血中尿素窒素の増減により喪失した窒素量を評価する。

CQ3-4: 経腸栄養を行っている重症患者に対する腸管不耐の評価方法は?

Answer: 胃残量や胃残渣の性状, 腹部理学所見, 腹部超音波検査・腹部 X 線写真などの画像所見, 乳酸値などを組み合わせて評価する方法がある(BQ に対する情報提示)。

1) まとめ

腸管不耐 (enteral feeding intolerance: EFI) の明確な定義は定まっていないが, 重症患者における発症率は決して低くなく, 発症すると死亡率, ICU 滞在日数, 感染性合併症を増加させるという報告もある。

胃残量 (gastric residual volume; GRV) の増加は EFI の中で最も頻度の高い徴候であり, GRV のモニタリングは EFI の評価方法として最も一般的である。しかし, GRV のモニタリング単独では EFI を十分に検出できないことや, 投与エネルギーの不足, ケアコスト増加への懸念をふまえ, 他の評価指標 (消化器症状, 胃残渣の性状, 腹部理学所見, 腹部超音波検査・腹部 X 線写真などの画像所見, 乳酸値など) も組み合わせて多角的に評価することを検討する。

2) 背景

重症患者では, 経腸栄養が推奨されている一方で, ショックや腸管浮腫, 鎮静薬や麻薬性鎮痛薬など, 複数の要因によって腸管蠕動低下や消化吸收障害が起こりやすい¹⁾⁻³⁾。さらに, 消化管穿孔や腸管虚血など致命的合併症が起こった場合に可及的早期に対応する必要があるため, 経腸栄養開始前および実施中に, EFI を評価することは必須である。一方, 国内外で EFI の明確な定義がないことや具体的なモニタリング方法・評価方法が十分に検討されていないことから, EFI をどう評価するかは重要臨床課題である。

3) 解説

これまでの報告では, EFI の定義として GRV の増加 (large GRVs), 嘔気・嘔吐, 高度の下痢, 腹部膨満 (感), 腹痛, 腹部の不快感などが挙げられてきたが, 定義や観察期間, 施設間での栄養投与方法の違いもあり, 重症患者での発症率は 2~75% とばらつきが大きい⁴⁾。

Blaser らはシステマティックレビューにおいて, 重症患者の EFI の定義のパターンを, ①消化器症状を伴う GRV の増加, ②GRV の増加のみ, ③消化器症状のみ, ④経腸栄養の増量障害, の 4 つに分け, 全体での発症率 38.3% (95%信頼区間: 30.7%-46.2%) と報告している。Yahyapoor らは, 2 つ以上の消化器症状を伴う GRV の増加 (6 時間に 250ml 以上) を EFI と定義し, 重症患者を入院後 1 週間観察した結果, EFI は第 1 病日 66.1%, 第 2 病日 91.8% をピークに以後第 7 病日の 38.8% まで減少する傾向にあったと報告している⁵⁾。また, Gungabissoon らは, GRV の増加, 腹部膨満感, 嘔吐, 下痢, 腹部の不快感のいずれかによって経腸栄養の中断を要したものを EFI と定義した研究において, 重症患者の 30.5% に発生したと報告している⁶⁾。定義の違いはあるが, EFI の発症率は決して低くなく, 発症すると死亡率, ICU 滞在日数, 感染性合併症を増加させるという報告もある⁷⁾⁻¹⁰⁾。

EFI の指標の中で一般的なのは GRV のモニタリングである¹¹⁾。GRV の増加は, EFI の中で複数の研究において最も頻度が高いと報告されており⁴⁾⁻⁶⁾, 定量化できる上, 患者への侵襲も少ない。そのため, ASPEN ガイドライン 2016 や ESPEN ガイドライン 2023 において経腸栄養の開始・増減や蠕動促進薬を開始する目安になっている^{12), 13)}。しかし, GRV のモニタリングは体位, 胃液そのものの産生量, チューブの種類, チューブ先端の位置, 測定間隔などによって左右される可能性がある^{14), 15)}。また, GRV のモニタリングを行うことは, 嘔吐のリスクを減らす可能性があるもの

の、死亡率や入院日数、肺炎の発症率との関係性は現時点では示されていない^{16)–18)}。2021 年に報告されたコクランレビューでは、GRV のモニタリングの必要性、頻度(8 時間以内か 8 時間以上か)、閾値、一度吸引した後に胃内に戻すか破棄するか、に分けて検討されているが、有用性を見出せなかった。それぞれの項目に該当する RCT が 1~2 件ずつしかなかったため、今後さらなる研究が必要である¹⁸⁾。さらに、経腸栄養の中断による投与エネルギー不足およびそれに伴う感染性合併症リスクの上昇、主に看護師の業務量の増加に伴うケアコストの増加も懸念される。その観点もあるが、GRV が極端に多い場合は経腸栄養を中止する理由として考慮されるべきであり、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2016 では「GRV が 500ml 未満であれば経腸栄養を中止しない」、ESPEN ガイドライン 2023 では「GRV が 500ml/6hr を越える場合は経腸栄養の開始を遅らせるべき」と、GRV 500ml という比較的高い閾値が 1 つのカットオフとして設定されている^{13),19)}。しかし、ESPEN ガイドライン 2023 では、経腸栄養が確立された後のモニタリングとして GRV の確認は必須ではないとも述べられている¹³⁾。

GRV のモニタリング単独で EFI を評価するには根拠が不十分であるが、GRV の増加は少なくとも上部消化管の蠕動障害を示唆しており、経腸栄養が増量できなければ幽門後投与など他の投与経路を考慮する必要がある。EFI の評価が重要となる重症患者においては、GRV のモニタリングだけでなく、他の評価指標(消化器症状、胃残渣の性状、腹部理学所見、腹部超音波検査・腹部 X 線写真などの画像所見、乳酸値など)も組み合わせて多角的に評価することを検討する。

4) 文献

- 1) Deane A, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Mechanisms underlying feed intolerance in the critically ill: implications for treatment. *World J Gastroenterol* 2007;13(29):3909–17. PMID: 17663503
- 2) Montejo JC. Enteral nutrition-related gastrointestinal complications in critically ill patients: a multicenter study. The Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. *Crit Care Med* 1999;27(8):1447–53. PMID: 10470748
- 3) Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Med* 2012;38(3):384–94. PMID: 22310869
- 4) Blaser AR, Starkopf J, Kirsimägi Ü, et al. Definition, prevalence, and outcome of feeding intolerance in intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58(8):914–22. PMID: 24611520
- 5) Yahyapoor F, Dehnavi Z, Askari G, et al. The prevalence and possible causes of enteral tube feeding intolerance in critically ill patients: A cross-sectional study. *J Res Med Sci* 2021;26:60. PMID: 34729068
- 6) Gungabissoon U, Hacquoil K, Bains C, et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(4):441–8. PMID: 24637246
- 7) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29(10):1955–61. PMID: 11588461
- 8) Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study. *Crit Care* 2008;12(4):R90. PMID: 18625051

- 9) Shimizu K, Ogura H, Asahara T, et al. Gastrointestinal dysmotility is associated with altered gut flora and septic mortality in patients with severe systemic inflammatory response syndrome: a preliminary study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23 (4) :330–5. PMID: 21199173
- 10) Heyland DK, Ortiz A, Stoppe C, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Consequence of Enteral Feeding Intolerance in the Mechanically Ventilated Critically Ill: An Analysis of a Multicenter, Multiyear Database. *Crit Care Med* 2021;49(1):49–59. PMID: 33148950
- 11) Metheny NA, Mills AC, Stewart BJ. Monitoring for intolerance to gastric tube feedings: a national survey. *Am J Crit Care* 2012;21(2):e33–40. PMID: 22381994
- 12) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159–211. PMID: 26773077
- 13) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671–89. PMID: 37517372
- 14) Bartlett Ellis RJ, Fuehne J. Examination of accuracy in the assessment of gastric residual volume: a simulated, controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(4):434–40. PMID: 24562002
- 15) Metheny NA, Stewart J, Nuetzel G, et al. Effect of feeding-tube properties on residual volume measurements in tube-fed patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29(3):192–7. PMID: 15837779
- 16) Ozen N, Tosun N, Yamanel L, et al. Evaluation of the effect on patient parameters of not monitoring gastric residual volume in intensive care patients on a mechanical ventilator receiving enteral feeding: A randomized clinical trial. *J Crit Care* 2016;33:137–44. PMID: 26948254
- 17) Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Effect of not monitoring residual gastric volume on risk of ventilator-associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309(3):249–56. PMID: 23321763
- 18) Yasuda H, Kondo N, Yamamoto R, et al. Monitoring of gastric residual volume during enteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9(9):CD013335. PMID: 34596901
- 19) 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. *日集中医誌.* 2016;23(2):185–281.

CQ3-5:経腸栄養を行っている重症患者が誤嚥するリスクを下げる方法は?

Answer:持続投与、チューブ先端の位置を幽門後とする、体位の工夫、薬物療法などがある(BQ に対する情報提示)。

1)まとめ

一般的な誤嚥の予防策は、不必要な薬物投与を減らして消化管、気道に有害な細菌が定着するのを防ぎ、不必要な経鼻胃管留置、経腸栄養を行わず、人工呼吸期間を短縮することである。やむを得ず人工呼吸管理を必要とし、経鼻胃管などを留置して経腸栄養を行う場合には、VAP(ventilator associated pneumonia)予防バンドルに加え、体位の工夫、持続投与や幽門後栄養、プロバイオティクスの使用、理学療法などが誤嚥予防に有効な可能性がある。胃残量計測で誤嚥を制御できる根拠はなく、処置時の経腸栄養中断は必須ではない。

2)背景

重症患者で経腸栄養を行う際に、不適切な増量や腸管不耐の確認不足があると胃食道逆流、嘔吐から誤嚥をきたし肺炎のリスクが増すことがある¹⁾。特に VAP は入院関連肺炎のエピソードの 80%を占め、抗菌薬使用量増加、栄養状態悪化、入院日数延長などにつながる²⁾かもしれない、経腸栄養を受けている重症患者に誤嚥性肺炎のリスクを下げる対策を検討すべきである。

3)解説

院内肺炎を予防するためのエビデンスに基づく介入は、消化管・気道への有害な細菌の定着を防ぐこと(不必要な抗菌薬や制酸剤使用を避け、選択的消化管内除菌、高リスク例への短期予防的抗菌薬投与を行うなど)と、汚染された分泌物の誤嚥を防ぐこと(適切な ICU スタッフの配置、体位を半座位とする、胃膨満を避ける、経口挿管、人工呼吸期間を短縮するなど)などが考えられる³⁾。人工呼吸管理中は 30～45° の頭位挙上と肺炎の発生率の低下が関連した⁴⁾ため、特に経鼻胃管を用いた経腸栄養中は頭位挙上が推奨されている。

気管チューブにカフがあり消化液の垂れ込みを防いでいるが、隙間からの垂れ込みは完全に予防はできない²⁾。そのほか VAP 予防バンドルとして手指衛生、適切な吸引処置、カフ上吸引ポート付き気管チューブの使用、加温加湿器の使用、Richmond Agitation-Sedation Scale(RASS) -1～1 までの浅鎮静、クロルヘキシジンによる口腔衛生状態の保持、カフ圧 20-30mmHg、回路交換を必要以上にしないことなどが推奨される³⁾。従来行われていたメチレンブルーなどの色素を用いて誤嚥の有無を確かめる方法は感度が低く、誤嚥ハイリスク症例にとって検査による害が益を上回るため行わないほうが良い⁵⁾。

経腸栄養を行う際の胃残量増加または嘔吐と肺炎の発症は相関があり⁶⁾、本ガイドラインでは持続投与を行うことを弱く推奨している。各ガイドラインでは間欠投与より持続投与がよいとする推奨が多い⁷⁾⁻⁹⁾(詳細は CQ1-9 参照のこと)。重症患者の胃残量計測について行われたシステマティックレビューでは胃残量を計測しないことと VAP の増加は関連しなかった¹⁰⁾。誤嚥を防ぐ目的でルーチンに胃残量を計測する意義は乏しいかもしれない¹¹⁾。

栄養チューブ先端位置を幽門後に留置することと肺炎の減少が関連した¹²⁾ため、本ガイドラインではこれを弱く推奨している。最新の ESPEN ガイドライン 2023 ではまず経胃投与を行い、誤嚥リスクの高い症例(制酸剤使用、仰臥位、再挿管、気管切開、ARDS、頭部外傷、頭蓋内圧測定、高齢など³⁾)で幽門後栄養への切り替えを推奨している⁶⁾(幽門後栄養については CQ1-8 を参照のこと)。

体位に関する検討では、人工呼吸器装着患者に頭位挙上、右側臥位で経腸栄養を行ったところ仰臥位と比較して胃残量減少と相関がみられた¹³⁾が、VAPに関する検討はなかった。重症患者に腹臥位で経腸栄養を行うことのシステマティックレビューでは仰臥位と比較して胃残量に差はなく、VAP発生率はかわらない可能性が示された¹⁴⁾。不穏状態で安全に経腸栄養を行う体位に関する検討はまだない¹⁵⁾。経腸栄養中は頭位挙上が推奨される¹³⁾ことが多いが、仰臥位との比較は結論が出ていない。

処置に伴う経腸栄養の中断に関する検討では、重症熱傷の手術中に仰臥位、持続投与で経腸栄養を継続した群は、中断した群と比較して死亡率や誤嚥性肺炎に差はなく、投与熱量増加と相関がみられた¹⁶⁾。

薬物治療に関する検討では、Opioid拮抗薬であるMethylnaltrexoneはオピオイドに起因する便秘や蠕動低下に対する効果が期待されている。オピオイドを使用している人工呼吸器装着患者にMethylnaltrexoneを用いてVAPの抑制効果を見たRCTではいずれも有意差は見られなかった¹⁷⁾。本ガイドラインでは重症患者にプロバイオティクスを投与することを弱く推奨しており、人工呼吸器装着患者にプロバイオティクス(乳酸菌)を14日間使用したRCTではVAPが減少し、ICU滞在日数と入院日数が短縮した¹⁸⁾(詳細はCQ2-7-2を参照のこと)。

半固形化経腸栄養剤は誤嚥性肺炎や胃食道逆流予防を目的として考案された¹⁹⁾が、内容や投与方法、粘度測定法が統一されていないためRCTがほとんどない。

理学療法に関する検討では、人工呼吸器装着患者に1日2回、15分の腹部マッサージの効果を検討したRCTでは胃残量が減少し、腹部膨満が減少し、便の性状が正常に近づき、便回数が増加し、VAPが減少した²⁰⁾。脳神経外科疾患の人工呼吸器装着患者に、鍼治療と蠕動促進薬を用いた薬物療法を比較したRCTでは、鍼治療群で胃残量が減少したがVAPに関する検討はなかった²¹⁾。

4) 文献

- 1) Elmahdi A, Eisa M, Omer E. Aspiration pneumonia in enteral feeding; a review on a risks and prevention. *Nutr Clin Pract* 2023;38:1247-62. PMID: 37227191
- 2) Rello J, Diaz E. Pneumonia in the intensive care unit. *Critical care medicine* 2003;31:2544-51. PMID: 14530765
- 3) Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Critical care medicine* 2004;32:1396-405. PMID: 15187525
- 4) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet* 1999;354:1851-8. PMID: 10584721
- 5) Kattelman KK, Hise M, Russell M, et al. Preliminary Evidence for a Medical Nutrition Therapy Protocol: Enteral Feedings for Critically Ill Patients. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1226-41. PMID: 16863719
- 6) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001;29:1955-61. PMID: 11588461
- 7) Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 2016;44:390-438. PMID: 26771786

- 8) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48–79. PMID: 30348463
- 9) 日本集中治療医学会重症患者の栄養ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. *日集中医誌* 2016; 23: 185–281.
- 10) Wang Z, Ding W, Fang Q, et al. Effects of not monitoring gastric residual volume in intensive care patients: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2019;91:86–93. PMID: 30677592
- 11) Elke G, Felbinger TW, Heyland DK. Gastric residual volume in critically ill patients. *Nutrition in clinical practice* 2015;30:59–71. PMID: 25524884
- 12) Deane AM, Adam MD, Dhaliwal R, et al. Comparisons between intragastric and small intestinal delivery of enteral nutrition in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R125. PMID: 23799928
- 13) Farsi Z, Kamali M, Butler S, et al. The effect of semirecumbent and right lateral positions on the gastric residual volume of mechanically ventilated, critically ill patients. *J of Nursing research* 2020;28:e108. PMID: 32398578
- 14) Linn DD, Beckett RD, Foellinger K. Administration of enteral nutrition to adult patients in the prone position. *Intensive Crit Care Nurs* 2015;31:38–43. PMID: 25262150
- 15) Hoffmann M, Schwarz CM, Fürst S, et al. Risks in management of enteral nutrition in intensive care units: a literature review and narrative synthesis. *Nutrients* 2021;13:82. PMID: 33383941
- 16) Pham CH, Fang M, Vrouwe SQ, et al. Evaluating the safety and efficacy of intraoperative enteral nutrition in critically ill burn patients: a systematic review and meta-analysis. *J burn care res* 2020;41:841–8. PMID: 32147686
- 17) Patel PB, Brett SJ, O’Callaghan D, et al. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation and gastrointestinal stasis in intensive care patients. Results from the MOTION trial. *Intensive Care Med* 2020;46:747–55. PMID: 32016532
- 18) Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, et al. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrition in Clinical Practice* 2019;34:156–162. PMID: 30088841
- 19) Kokura Y, Suzuki C, Wakabayashi H, et al. Semi-solid nutrients for prevention of enteral tube feeding-related complications in Japanese population: a systemic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12:1687. PMID: 32516973
- 20) Eskici İlgin V, Özer N. The Effect of Abdominal Massage on Discharge and Ventilator-Associated Pneumonia in Enterally Fed Patients Connected to Mechanical Ventilation: A Randomized Controlled Study. *Dimens Crit Care Nurs* 2023;42:104–114. PMID: 36720035
- 21) Pfab F, Winhard M, Nowak-Machen M, et al. Acupuncture in critically ill patients improves delayed gastric emptying. A randomized controlled trial. *Anesthesia and analgesia*. 2011;112:150–55. PMID: 21081772

CQ3-6:重症患者の下痢, 便秘への対策方法は?

Answer: 栄養製剤や投与方法の選択, 薬物療法, 排便管理システムを用いた方法などがある (BQ に対する情報提示)。

1) まとめ

下痢は便性状と量で評価することが多いが定義が複数ある。原因は多岐にわたり経腸栄養はその原因の一つである。下痢をきたした重症患者の疫学をみたシステマティックレビューで下痢は生存率に影響しなかったが, 患者の quality of life (QOL) を損ない, 看護師の業務量を増加させ, 栄養素の吸収効率が低下する。直腸留置カテーテルによる排便管理システムは下痢が 5 日以上継続すると使用率が増加している。重症病態の下痢は薬剤性が多く, 原因薬剤の中止・変更, シンバイオティクスの使用, 消化態経腸栄養剤の使用, 経腸栄養の持続投与などの対策が有効だとする報告があり, 必ずしも経腸栄養を中断する必要はない。下痢は包括的な対処が必要であり, プロトコルを用いた対処が望ましい²⁾。

便秘は定義が複数あり, 排便がない日数だけでなく, 多角的な評価を行い対処する。便秘は様々な病態により起こり, 重症患者に予防的下剤を使用したメタアナリシスで, 便秘を抑制することで予後を改善する効果はみられなかった。一方で下剤の使用は下痢をきたすことがあり注意が必要である。

2) 背景

重症患者の下痢の発生率は 3.3~78%, 便秘発生率は 20~83%と報告されている¹⁾。下痢や便秘は患者の QOL を低下させるだけでなく, 循環動態の破綻や内服薬剤, 栄養の吸収動態に影響を与え, また ICU 滞在日数を延長する原因となりうる²⁾。さらに経腸栄養によるエネルギー投与目標の達成を妨げる。投与された栄養素の吸収が障害され, 有効に利用されないかもしれない。そのため, 重症患者において下痢, 便秘の対策(薬物治療, 栄養剤の種類, 投与方法など)は重要な課題である。

3) 解説

1. 下痢

重症患者では敗血症, 低アルブミン血症, 経腸栄養, 抗菌薬治療などで下痢を認めることが多い。その原因は多岐にわたり, 経腸栄養はその原因の一つと考えられている³⁾。重症患者の下痢は定義が一定せず, 水様便が 3 回/日以上あるとき, としていることが多い⁴⁾が, 排便回数は健常時でも 3 回/日を超えることがあり, 回数が少ない水様便が正常ともかぎらないため, 回数ではなく Bristol scale などを用いて便性状のみで判断する施設も多い⁵⁾。量による下痢の定義は 300mL/日⁶⁾, 200g/日⁷⁾, 250mL/日⁸⁾などがあるが, 重症患者では計測が困難であり, 計測のために直腸カテーテルをすべての症例に留置するのは現実的でない。

重症患者の下痢, 便秘の疫学をみたシステマティックレビューで, 下痢の頻度は 3.3%から 78%とされ, 下痢は人工呼吸期間, ICU 滞在日数, 生存率には影響しなかった¹⁾。一方で ICU 入室中の下痢患者を対象とした研究においてイレウス, 急性腎障害, 代謝性アシドーシス, 低カルシウム血症, ステロイド使用者の下痢は重症敗血症のひとつの症候であった⁹⁾。下痢により吸収不良, 低栄養, 電解質異常, 脱水, 感染, 皮膚脱落などがおこる。患者隔離や Clostridioides difficile 感染症を除外するためのコストがかかり, ICU 滞在日数が延長する^{4), 8), 10), 11)}。経腸栄養を行った重症患者を対象とした観察研究で, 便重量 350g/日以上を認めた場合, 350g/日以下の群

と比べて 627kcal/日の吸収不良をきたしていた¹²⁾。下痢は患者の QOL 低下、看護師の業務量増加と相関する^{13),14)}。

重症患者の下痢は非感染性のことが多い。広域抗菌薬投与時は *Clostridioides difficile* 感染症に注意が必要であるが、*Clostridioides difficile* 感染症は 1%に過ぎなかったという報告がある⁸⁾。下痢の原因は薬剤性が多く、抗菌薬のほか、緩下剤、蠕動促進剤、制酸剤などが挙げられる¹⁵⁾。下痢をきたした症例の 20%以上が直前に刺激性下剤を使用されていた⁸⁾。

重症患者は経腸栄養が下痢の原因となり、その内容、投与法、腸管機能を評価して対処する必要がある⁴⁾。ICU で経腸栄養を行った症例を対象とした観察研究では、下痢に影響する因子として経腸栄養投与日数、投与量、尿素窒素高値、プロバイオティクスの使用、呼吸器疾患があげられた¹⁶⁾。下痢をきたした際には経腸栄養剤の浸透圧、投与速度、および微生物汚染に注意が必要である⁴⁾。間欠投与と比較して持続投与により下痢の頻度は抑制された。本ガイドラインで行ったメタアナリシスでは感染症発症率は増加したが、死亡、ICU 滞在日数、人工呼吸期間、下痢が改善したため、持続投与することを弱く推奨している(CQ1-9 を参照のこと)。重症患者に消化態栄養剤を用いて下痢を抑制した研究がいくつか存在し、消化管不耐を抑制する可能性がある^{11), 17) -20)}。本ガイドラインで行ったメタアナリシスでは ICU 滞在日数、人工呼吸期間の短縮、下痢の抑制がみられたが、全死亡、全感染症発症率が増加したため、消化態または成分栄養剤を用いないことを弱く推奨している(詳細は CQ2-3 参照のこと)。

重症患者にシンバイオティクスを用いたシステマティックレビューでは、シンバイオティクスの種類、量、投与法にばらつきがあるが下痢抑制効果を認めた。腸管不耐、予後の改善効果は認められなかった²¹⁾。本ガイドラインで行ったメタアナリシスでは、院内死亡率の減少、ICU 滞在日数の短縮、人工呼吸期間の短縮、感染性合併症の減少がみられ、すべての有害事象は減少したため、シンバイオティクスを投与することを強く推奨している(詳細は CQ2-7-3 参照のこと)。人工呼吸管理を要する敗血症患者に水溶性食物繊維を用いた RCT では下痢が抑制された²²⁾。本ガイドラインで行ったメタアナリシスでは水溶性食物繊維を含むプレバイオティクスを重症患者に投与することを強く推奨している(詳細は CQ2-7 参照のこと)。Eastern Association for the Surgery of Trauma (EAST) によるシステマティックレビューでは、多発外傷患者の非感染性下痢にロペラミド、ジフェノキシラート/アトロピン(日本未承認)は有効であった²³⁾。

直腸留置カテーテルを用いた Fecal management system(FMS)は、ICU 外の急性期症例の観察研究で 60%以上が下痢に対して使用され、おおむね瘻孔や粘膜壊死などの有害事象を認めなかったが²⁴⁾、FMS 使用による潰瘍形成の報告²⁵⁾があるため注意が必要であろう。ICU における FMS 使用状況の観察研究では、FMS は 5 日以上下痢が続く場合に使用率が増加し、10 日以上下痢が続く患者の 61%に使用されていた。FMS 使用の有無を問わず 15 日以上下痢が持続する患者の 6 割以上に肛門周囲皮膚びらんがみられた。FMS 使用について看護師の満足度は 69%で、15 日以上下痢が続いた症例の満足度は 82%となった²⁶⁾。

下痢の原因は多岐にわたり包括的な対処が必要なため、プロトコルを用いた対処が推奨される⁴⁾。排泄管理プロトコルを CCU で運用した観察研究ではプロトコル実施と下痢頻度減少に相関がみられたが、プロトコル全体の遵守率が 2.3%であった。プロトコルの効果は遵守率をあげて再評価が必要である²⁷⁾。

2. 便秘

便秘は慢性便秘症診療ガイドライン 2017²⁸⁾で「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義されるが、「連続する 3 日以上排便がない状態」²⁹⁾とされることも多く複数の定義がある^{30),31)}。重症患者は自覚症状を訴えにくいため様々な臨床情報を集めてアセス

メントすべきである。

便秘の疫学は単純な腸管の疾患，病態によるものと重症病態に伴うものが含まれ，定義の違いもあるため重症患者の便秘発症率は 20-83%と報告に幅がある³²⁾⁻³⁶⁾。

重症患者に予防的下剤を使用して予後改善効果をみたメタアナリシス¹⁾では，人工呼吸期間，ICU 滞在日数，死亡率に影響を与えなかった。重症患者の最初の排便が ICU 入室後 6 日未満と以降を比較した観察研究では，早期から排便が得られた群は高体温が緩和され，CRP 値が低下し，SOFA スコアが改善し，ICU 滞在日数短縮と関連が認められた³²⁾。

44 施設の ICU で行われた観察研究では，便秘対策プロトコルは ICU の 79.5%で実施され，薬剤としてセンナ(81%)，ピサコジル(75.6%)が使用されることが多く，ラクツロース(29.7%)やマグネシウム製剤(13.5%)は一般的ではなかった。プロトコルは主に看護師により運用され(62.8%)，24-96 時間排便が見られない(35.1%)，麻薬使用(18.9%)，ハイリスク症例(13.5%)などが主なプロトコル起動理由であった。アウトカムに対する明確なエビデンスがなく，理想的な便秘のマネジメントは確立していない³⁷⁾。呼吸器疾患で ICU 管理を要した患者に対してプロバイオティクスを使用した RCT では，死亡率と入院日数に差はないが，発熱期間が短縮し，便秘は減少し，有害事象は見られなかった³⁸⁾。本ガイドラインで行われたメタアナリシスでは重症患者にプロバイオティクスを投与することで，便秘の改善を検討してはいないが，院内死亡率の減少，ICU 滞在期間の短縮，人工呼吸期間の短縮，感染性合併症の減少を認めたため，投与を弱く推奨している(詳細は CQ2-7-2 参照のこと)。

腸管管理に関するしっかりしたプロトコルを持つ ICU はまだ少なく，しっかりした大規模研究が少ないため便秘と予後悪化の因果関係は明らかでないが，排泄管理は消化管の通過障害を改善し，重症患者の予後を改善するかもしれない²⁾。便秘と下痢は密接に関連し，重症患者に予防的便秘対策としてポリエチレングリコールを使用したところ，便秘の減少，下痢の増加と相関がみられた³⁹⁾。下剤使用時は下痢に注意が必要である。

4) 文献

- 1) Hay T, Bellomo R, Recknitzer T, et al. Constipation, diarrhea, and prophylactic laxative bowel regimens in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;242-50. PMID: 30665795.
- 2) McClave SA. Nutrition, defecation, and the lower gastrointestinal tract during critical illness. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2022;25:110-5. PMID: 35026804.21) Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:149-54. PMID: 16543792.
- 3) Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:149-54. PMID: 16543792.
- 4) de Brito-Ashurst I, Preiser JC. Diarrhea in Critically Ill Patients: The Role of Enteral Feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:913-23. PMID: 27271709.
- 5) Lordani CR, Eckert RG, Tozetto AG, et al. The knowledge of intensive care professionals about diarrhea. *Rev Bras Ter Intensiva* 2014;26:299-304. PMID: 25295825
- 6) Ferrie S, East V. Managing diarrhoea in intensive care. *Aust Crit Care* 2007;20:7-13. PMID: 17424790
- 7) Jack L, Coyer F, Corutney B, et al. Diarrhoea risk factors in enterally tube fed critically ill patients: a retrospective audit. *Intensive Crit Care Nurs* 2010;26:327-34. PMID: 21087731.
- 8) Tirlapur N, Puthuchearry ZA, Cooper JA, et al. Diarrhoea in the critically ill is common,

associated with poor outcome, and rarely due to *Clostridium difficile*. *Sci Rep* 2016;6:24691. PMID: 27094447

- 9) Sarmin M, Begum M, Islam F, et al. Factors associated with severe sepsis in diarrheal adults and their outcome at an urban hospital, Bangladesh: A retrospective analysis. *PloS one* 2021;16:e0257596. PMID: 34543323
- 10) Reintam Blaser A, Deane AM, Fruhwald S. Diarrhoera in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:142–53. PMID: 25692805
- 11) Jakob SM, Butikofer L, Berger D, et al. A randomized controlled pilot study to evaluate the effect of an enteral formulation designed to improve gastrointestinal tolerance in the critically ill patient– the SPIRIT trial. *Crit Care* 2017;21:140. PMID: 28599662
- 12) Wierdsma NJ, Peters JHC, Weijs PJM, et al. Malabsorption and nutritional balance in the ICU: the fecal weight as a biomarker: a prospective observational pilot study. *Critical Care* 2011;15:R24. PMID: 22071233
- 13) Heidegger CP, Graf S, Perneger T, et al. The burden of diarrhea in the intensive care unit. A survey and observational study of the caregivers’ opinions and workload. *Int J Nurs Stud* 2016;59:163–68. PMID: 27222461
- 14) Smith CE, Faust-Wilson P, Lorh G, et al. A measure of distress reaction to diarrhea in ventilated tube-fed patients. *Nurs Res* 1992;41:312–13. PMID: 1523115
- 15) Whelan K, Judd PA, Preedy VR, et al. Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal microflora and SCFA concentrations. *Proc Nutr Soc* 63; 2004: 105–13. PMID: 15099408.
- 16) Chen Q, Chen Y, Wang H, et al. Development and validation of a predictive model for diarrhea in ICU patients with enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2023;47:563–71. PMID: 36949624.
- 17) Nguyen DL, Schott LL, Lowen CC, et al. Characteristics and feeding intolerance in critically ill adult patients receiving peptide-based enteral nutrition: A retrospective cross-sectional study. *Clinical Nutrition ESPEN* 2024;59:270–8. PMID: 38220386.
- 18) Nakamura K, Kawakami T, Naraba H, et al. Impact of oligomeric enteral nutrition with low-molecular-weight whey peptides on diarrhea in critical care nutrition. *J Clin Biochem Nutr* 2022;71:255–59. PMID: 36447482
- 19) Maruyama M, Goshi S, Kashima Y, et al. Clinical effects of a pectin-containing oligomeric formula in tube feeding patients: a multicenter randomized clinical trial. *Nutrition in clinical practice* 2020;35:464–70. PMID: 31606903
- 20) Nakamura K, Inokuchi R, Fukushima K, et al. Pectin-containing liquid enteral nutrition for critical care: a historical control and propensity score matched study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2019;28:57–63. PMID: 30896415.
- 21) Seifi N, Jafarzadeh Esfahani A, Sedaghat A, et al. Effect of gut microbiota modulation on feeding tolerance of enterally fed critically ill adult patients: a systematic review. *Syst Rev* 202;10:95. PMID: 33794994
- 22) Spapen H, Diltor M, Van Malderen C, et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and controlled trial. *Clin Nutr* 2001;20:301–5. PMID: 11478826
- 23) Bugaev N, Bhattacharya B, Chiu WC, et al. Antimotility agents for the treatment of acute noninfectious diarrhea in critically ill patients: A practice management guideline from the Eastern

Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 2019; 87: 915–921, PMID: 31574060.

24) Whiteley I, Sinclair G, Lyons AM, et al. A retrospective review of outcomes using a fecal management system in acute care patients. *Ostomy Wound Manage* 2014;60:37–43. PMID: 25485551.

25) Reynolds MG, van Haren F. A case of pressure ulceration and associated haemorrhage in a patient using a faecal management system. *Aust Crit Care* 2012;25:188–94. PMID: 22464606.

26) Binks R, De Luca E, Dierkes C, et al. Prevalence, clinical consequences and management of acute faecal incontinence with diarrhoea in the ICU: The FIRST™ Observational Study. *J Intensive Care Soc* 2015;16:294–301. PMID: 28979434

27) Warren, D, B. Kent. Determining the impact of a bowel management protocol on patients and clinicians' compliance in cardiac intensive care: A mixed-methods approach. *J Clin Nurs* 2019;28:89–103. PMID: 30184274.

28) 日本消化器病学会関連研究会, 慢性便秘の診断・治療研究会編: 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 南江堂, 2017.

29) Mostafa SM, Bhandari S, Ritchie G, et al. Constipation and its implications in the critically ill patient. *Br J Anaesth* 2003;91:815–9. PMID: 14633751.

30) Tortora GJ, Grabowski SR. The digestive system. In: *Principles of Anatomy and Physiology*, 8th Edn. An imprint of Addison Wesley Longman Inc., originally published by Harper Collins College Publishers, Harlow, New York, Chapter 24, 1996; 797.

31) Patanwala AE, Abarca JA, Huckleberry YH, et al. Pharmacologic management of constipation in the critically ill patient. *Pharmacotherapy* 2006;26:896–902. PMID: 16803421.

32) Fukuda S, Miyauchi T, Fujita M, et al. Risk factors for late defecation and its association with the outcomes of critically ill patients: a retrospective observational study. *J Intensive Care* 2016;4:33. PMID: 27134753

33) Nguyen T, Frenette AJ, Johanson C, et al. Impaired gastrointestinal transit and its associated morbidity in the intensive care unit. *J Crit Care* 2013;28:e11–7. PMID: 23333042

34) Gacouin A, Camus C, Gros A, et al. Constipation in long-term ventilated patients: Associated factors and impact on intensive care unit outcomes. *Crit Care Med* 2010;38:1933–8. PMID: 20639749

35) Nassar AP, da Silva FMQ, de Cleva R. Constipation in intensive care unit: Incidence and risk factors. *J Crit Care* 2009;24(630):e9–12. PMID: 19592200.

36) Hay T, Bellomo R, Reznitz T, et al. Constipation, diarrhea, and prophylactic laxative bowel regimens in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019;52:242–50. PMID: 30665795.

37) Dionne JC, Johnstone J, Smith O, et al. Content analysis of bowel protocols for the management of constipation in adult critically ill patients. *J Crit Care* 2020;58:98–104. PMID: 32408108.

38) Wang J, Ke H, Liu KX, et al. Effects of exogenous probiotics on the gut microbiota and clinical outcomes in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med* 2021;10:1180–90. PMID: 33040557.

39) Guardiola B, Llompарт-Pou J, Ibanez J, et al. Prophylaxis Versus Treatment Use of Laxative for Paralysis of Lower Gastrointestinal Tract in Critically Ill Patients. *J Clin Gastroenterol*.

2016 Feb;50(2):e13-8. PMID: 25811117

CQ3-7: 重症患者において、肥満や低体重を認めた場合の栄養療法の考え方は？

Answer: 肥満や低体重を認める重症患者では、現体重、理想体重、調整体重を用いてエネルギーやタンパク質の目標投与量を設定するなど、患者の状態に応じて個別に検討する(BQ に対する情報提示)。

1) まとめ

理想体重は日本では標準体重と表現すること多いが、海外では理想体重(ideal body weight)と表現するのが一般的であるため、本ガイドラインでは理想体重を用いて議論する。(Table 3-7-1)

肥満や低体重は、いずれの場合も理想体重の患者と同一の栄養療法では容易に underfeeding や overfeeding となり得るため、個別化された栄養介入が必要である。肥満患者では、現体重、理想体重、調整体重を用いて、BMI ごとに係数を乗じてエネルギーやタンパク質の投与量を決定する方法がある。低体重患者は、refeeding 症候群(refeeding syndrome; RFS)の発症に注意しつつ(CQ. 3-8 参照)、推定エネルギー必要量よりも少ない量から栄養を開始し、過度なエネルギー負債を生じないように増量する方法がある。また、間接熱量測定(indirect calorimetry; IC)による消費エネルギー量の評価が各ガイドラインで推奨されている。

2) 背景

WHO では BMI に基づき 18.5 kg/m^2 未満を痩せ、 30 kg/m^2 以上を肥満としている¹⁾が、日本の肥満症診療ガイドラインでは WHO 同様に 18.5 kg/m^2 未満を低体重とする一方、BMI 25 kg/m^2 以上を肥満と定義している²⁾。また肥満、低体重ともに、栄養障害を伴う可能性があり、通常と異なる栄養療法を行うことが多く、重症病態の肥満や低体重患者の栄養療法に関して議論することは重要な課題と考えた。こうした患者の栄養療法については、ASPEN ガイドライン 2016、ESPEN ガイドライン 2018 および 2023、日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2016 にそれぞれに記載がある³⁾⁻⁶⁾。

3) 解説

1. 肥満

肥満は、我が国の肥満症診療ガイドライン 2022 では、BMI 25 kg/m^2 以上、高度肥満を BMI 35 kg/m^2 以上と定義している。一方 WHO では、肥満を BMI 30 kg/m^2 以上、重症または病的肥満を BMI 40 kg/m^2 以上としており基準に違いがある。これは日本人の肥満に関連する合併症が BMI 25 kg/m^2 以上で増加すること⁷⁾や民族間の体組成の違いが主な要因である。重症患者のうち病的肥満の占める割合は、欧米では約 20%^{8), 9)}であるのに対して、我が国では 0.6%と少ないが増加傾向にある¹⁰⁾。一方、非重症肥満患者では BMI 30 kg/m^2 以上の患者は、正常範囲の BMI または高度肥満の患者よりも死亡リスクが低いことが示唆されており、この現象は肥満パラドックスと呼ばれているが⁸⁾重症肥満患者においては一貫した研究結果は得られていない¹¹⁾。また、サルコペニア肥満と呼ばれる筋力や筋量の低下が脂肪量の維持や増加をきたしている状態では、サルコペニアまたは肥満単体の場合と比較して罹患率や死亡率が上昇する^{12), 13)}。

重症肥満患者のエネルギー必要量の推定方法は、いずれのガイドラインにおいてもコンセンサスが得られておらず、研究も不足しており、間接熱量測定による消費エネルギーの測定が推奨されている^{3), 5), 6)}。間接熱量測定が困難な場合は、幅広い BMI の患者を含む重症患者コホートで開発された Penn State 式や 60 歳以上の患者を対象とした Modified Penn State 式を用いること

で、間接熱量測定による測定結果との差を少なくできるとされている (Table 3-7-2)¹⁴⁾。また、現体重、理想体重、調整体重を用いて BMI ごとに係数を乗じてエネルギーの投与量を決定する方法がある。理想体重は、ESPEN ガイドライン 2023 及び日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2016 に記載があり、調整体重は、ESPEN ガイドライン 2023 のみ記載がある (Table 3-7-1)^{5), 6)}。理想体重を BMI 22 kg/m² とする場合、ここで算出されるエネルギー必要量は、理想体重、調整体重、現体重の順に値は高くなる。(間接熱量測定 CQ. 3-2 を参照)

重症肥満患者のタンパク質の投与量は、エネルギーの必要量の推定方法と同様に現体重、理想体重、調整体重を用いて BMI ごとに係数を乗じて推算式により算出する方法がある。ESPEN ガイドライン 2023 では、窒素バランスによる評価を推奨している⁵⁾。(窒素バランスの評価については、CQ. 3-3 を参照)

重症肥満患者では、いずれのガイドラインにおいても理想体重あるいは調整体重など補正体重を用いて、現体重よりも低い体重でエネルギー投与量及びタンパク質投与量を算出することが推奨されている^{3), 5), 6)}。BMI 30 kg/m² 以上の重症肥満患者には、現体重を用いた必要栄養量の算出では overfeeding になり得るため、理想体重や調整体重を用いて目標を設定する方法が考えられる。

2. 低体重

低体重は、除脂肪体重の減少と体細胞量の変化につながる栄養素の摂取または取り込み不足によりもたらされ、身体及び精神機能の低下、死亡リスクの増加、入院期間の延長、および入院費用の増加などの臨床転帰の悪化を引き起こす^{15), 16)}。低体重は、低栄養を評価する項目の一つである。

重症低体重患者の必要エネルギー量及びタンパク質量の推定方法は、ASPEN ガイドライン 2016 及び ESPEN ガイドライン 2018 では栄養スクリーニングツールにより重度の低栄養と評価された患者に対する栄養療法として記載されている^{3), 4)}。エネルギー投与量及びタンパク質投与量の算出に使用する体重については、特別な言及がなく、現体重を用いて算出することを検討する。必要エネルギー量の設定方法については研究が不足しており、間接熱量測定により測定された消費エネルギーを用いる方法が推奨されている。

重症低体重患者には、栄養評価 (CQ.3-1 を参照) 及び RFS 特有のリスク評価 (CQ. 3-8 を参照) を行い、これらの評価でリスクがあると判断された場合は、エネルギー負債が最小限となるようにできるだけ速やかに栄養投与を開始し、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence in England and Wales; NICE) ガイドラインに従って少量から漸増する¹⁷⁾。

- 1) World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 2000. WHO/NUT/NCD/98.1. Technical Report Series Number 894.
- 2) 一般社団法人日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022. [引用 2023-11-21]. 入手可能: http://www.jasso.or.jp/data/magazine/pdf/medicareguide2022_05.pdf
- 3) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2016;40:159-211. PMID: 26773077
- 4) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition 2019;38:48-79. PMID: 30348463.

- 5) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit 2023;42:1671–89. PMID: 37517372.
- 6) 日本集中治療医学会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. 日集中医誌 2016;23:185–281.
- 7) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan. Circ J 66:987–92, 2002. PMID: 12419927.
- 8) Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. Intensive Care Med 2019;45:757–69. PMID: 30888440.
- 9) De Jong A, Verzilli D, Sebbane M, et al. Medical Versus Surgical ICU Obese Patient Outcome: A Propensity-Matched Analysis to Resolve Clinical Trial Controversies. Crit Care Med 2018;46:294–301. PMID: 29293153.
- 10) 一般社団法人 日本集中治療医学会. JIPAD レポート 2021. [引用 2023-11-21]. 入手可能: https://www.jipad.org/images/include/report/report2021/jipad_report_2021.pdf
- 11) Decruyenaere A, Steen J, Colpaert K, et al. The obesity paradox in critically ill patients: a causal learning approach to a casual finding. Crit Care 2020;24: 485. PMID: 32758295
- 12) Dickerson RN, Andromalos L, Brown JC, et al. Obesity and critical care nutrition: current practice gaps and directions for future research. Crit Care 2022; 26: 283. PMID: 36127715
- 13) Ciudin A, Simó-Servat A, Palmas F, et al. Sarcopenic obesity: A new challenge in the clinical practice. Endocrinol Diabetes Nutr. 2020;67:672–81. PMID: 32565081.
- 14) Graf S, Pichard C, Genton L, et al. Energy expenditure in mechanically ventilated patients: The weight of body weight! Clin Nutr 2017;36:224–8. PMID: 26653566
- 15) Schuetz P, Seres D, Lobo DN, et al. Management of disease-related malnutrition for patients being treated in hospital. Lancet 2021;398:1927–38. PMID: 34656286
- 16) Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, et al. Association Between Malnutrition and Clinical Outcomes in the Intensive Care Unit: A Systematic Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2017;41:744–58. PMID: 26838530.
- 17) National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2006. PMID: 21309138.

Table 3-7-1. 理想体重，調整体重の算出方法 ^{5),6)}

実体重	—
理想体重	日本における標準体重および理想体重の例： BMI 22 kg/m² : 22 × 身長 (m)² BMI 25 kg/m² : 25 × 身長 (m)² ESPEN： 男性: 0.9 × (身長 (cm) - 100) 女性: 0.9 × (身長 (cm) - 106)
調整体重	ESPEN： 理想体重 + (0.2～0.25 (実体重 - 理想体重))

Table 3-7-2. Penn State 式と Modified Penn State 式¹⁴⁾

Penn State 式	$\text{RMR (kcal/日)} = \text{MSJ (0.96)} + \text{Tmax (167)} + \text{VE (31)} - 6,212$
Modified Penn State 式	$\text{RMR (kcal/日)} = \text{MSJ (0.71)} + \text{Tmax (85)} + \text{VE (64)} - 3,085$

MSJ	
男性	$5 + 10 \times \text{Weight (kg)} + 6.25 \times \text{Height (cm)} - 5 \times \text{Age (year)} \text{ kcal/day}$
女性	$-161 + 10 \times \text{Weight (kg)} + 6.25 \times \text{Height (cm)} - 5 \times \text{Age (year)} \text{ kcal/day}$

MSJ; Mifflin-St Jeor equation, RMR; resting metabolic rate (安静時代謝率), Tmax; Maximum body temperature (至近の 24 時間の最高体温), VE; Ventilation (minute volume (L/min)).

CQ3-8: 重症患者において、Refeeding 症候群に対する栄養療法の考え方は？

Answer: Refeeding 症候群特有のリスク評価を行い、発症リスクや発症後の症状、電解質異常の程度に応じたエネルギー制限、電解質のモニタリング及び補正を検討する(BQ に対する情報提示)。

1) まとめ

重症患者は侵襲が大きく、異化亢進状態にあるため、栄養不良患者以外にも refeeding 症候群 (refeeding syndrome; RFS) のリスクがある。栄養療法の開始前には、全患者に RFS 特有のリスク評価を行い、リスクに合わせたエネルギー投与量の設定や電解質等のモニタリングを行う。リスクの評価方法に統一された基準はないものの、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence in England and Wales; NICE) の基準 (NICE の基準) が使われることが多い。高リスク以上の場合は 5~10 kcal/kg/日のエネルギー制限を検討するが、過度なエネルギー制限による栄養負債の増加も考慮してエネルギー投与量を増やす傾向にある。ただし、エネルギー投与量が過剰になると RFS 発症リスクが上昇するため、1 日複数回の血清リン濃度、血清カリウム濃度、血清マグネシウム濃度の測定と必要に応じて電解質の補充、ビタミン B₁ やマルチビタミンの投与などを行うことを検討する。

2) 背景

RFS は、栄養投与により発症する重篤な代謝合併症の 1 つである。RFS の病態は未解明な部分も多いが、適切な対応により発症や重症化を予防できる可能性があり、どのような対応を行うべきか本ガイドラインで扱うことは重要と考えられる。また、予防のためにはリスク評価が必要であり、そのリスク因子として低 BMI や電解質異常などが報告されている。しかし、リスク因子に使われている閾値は様々であり、重症患者において RFS のリスク因子は明確になっておらず、RFS のリスク評価に関しても議論すべきである。よって RFS のリスク評価と対応について本 CQ で取り上げる。

3) 解説

1. RFS とは

RFS は、低栄養や絶食期間のある患者への栄養投与に伴う電解質および代謝異常とされる。重症患者の場合、侵襲が大きく異化亢進状態にあるため、低栄養以外でも発症する可能性がある¹⁾。飢餓状態ではエネルギー源として脂質やタンパク質が利用されるが、栄養再開によりエネルギー源が糖質へ切り替わることでインスリン分泌が増加する。インスリンは、リンやカリウム、マグネシウム、水分を細胞内へシフトさせるため、低リン血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症が生じる。さらに、異化から同化へ急激に代謝が切り替わり、細胞内に取り込まれた糖質が利用され、ATP 産生が促進されるためにリンが消費される。そのため、特に低リン血症が生じやすい。結果として、電解質や糖代謝異常、ビタミン (特にビタミン B₁)、微量元素の欠乏、体液過剰などが生じる。一連の機序によりほとんど症状がない軽症から浮腫、循環不全、呼吸筋麻痺、意識障害、血液凝固異常など様々な病態を生じ、死に至る場合もある^{2),3)}。

2. 診断基準

これまでに、RFS に関する国際的に統一された診断基準は存在しない。個々の研究で用いられた重症患者の RFS の診断基準は、血清リン濃度を基準とするものが多い。血清リン濃度を用いる場合は、栄養開始から 72 時間以内に血清リン濃度が 0.5 mg/dL を超えて低下し、かつ/または、2.0 mg/dL 以下となった場合に診断されることが多い^{1), 3), 4)}。そのほか電解質異常やビタミン B₁ 欠

乏に起因する臓器障害を組み合わせた診断基準などがある⁵⁾。また、血清リン濃度が基準値から30%を超えて低下、または、1.8 mg/dL 未満、または、1) 血清リン濃度 2.4 mg/dL 以下、2) 血清マグネシウム濃度 1.8 mg/dL 以下、3) 血清カリウム濃度 3.4 mEq/L 以下のうち2つ以上該当する場合に診断し、その診断基準を満たした場合、電解質異常のみであれば imminent RFS、電解質異常に加えて臨床症状が出現した場合は manifest RFS と分類するものもある (Table 3-8-1)⁶⁾。

3. リスク評価

RFS のリスク評価は、主に非重症患者に対して作成されており、以前は NICE の基準が世界中で広く使われていた (Table 3-8-2)^{7), 8)}。NICE の基準に基づいてリスクを4つに分類した Evidence-based and consensus-supported algorithm (Table 3-8-2)⁶⁾ や NICE の基準に加え、病態、皮下脂肪や筋肉量の減少をはじめとした身体所見などの追加項目が含まれる ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome⁵⁾、後述する The Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa (以下 MARSIPAN) がある (Table 3-8-2, 3-8-3)⁹⁾。栄養開始から72時間以内の低リン血症を RFS と定義し、血清リン濃度が 0.5 mg/dL を超えて低下し、2.0 mg/dL 以下となった場合を低リン血症と定義した 1996 年の研究では、重症患者の 34% に RFS がみられた。同じ定義を用いた後続の研究では、SNAQ (Simplified Nutrition Assessment Questionnaire) によるリスクのある集団における RFS の発生割合は 8% であったと報告している¹⁰⁾。前者とは異なる前向きコホート研究では、NICE の基準でリスクがあると評価された 243 人のうち RFS の発生割合は 2% と報告されたが、ここでは重度の電解質低下 (血清カリウム濃度、血清リン濃度、血清マグネシウム濃度)、体液過多、臓器機能障害を診断基準としていた¹¹⁾。これらのように、診断基準が統一されておらず RFS 全体の発生割合は不明である。これら基準でも網羅的とは言えず、リスクの定量化は不可能とされている⁵⁾。

4. RFS を発症した、または RFS のリスクがある重症患者に対する栄養療法

栄養開始から72時間以内に RFS を発症した ICU 患者を対象に、エネルギー制限群と通常の栄養療法群で ICU 退室後の予後を比較した研究では、エネルギー制限群の生存期間が有意に長かった¹⁾。加えて、人工呼吸管理を受けた重症患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、栄養開始から72時間以内に RFS を発症した群のうち、入室後3日目までのエネルギー制限が6ヶ月生存と関連したとする報告がある⁴⁾。また、高齢で栄養障害のある患者 (NICE の基準で中～高リスク) において、低エネルギーから開始し、ゆっくり目標に到達する群と、高エネルギーから開始し、早く目標に到達する群を比較した研究では、両群で握力、RFS の発症、死亡率に有意差はなく、後方で呼吸困難が多いという結果であった¹²⁾。

RFS のリスクのある患者の電解質のモニタリングと必要時の補充はコンセンサスがあり、また 2006 年の NICE の基準が広く使われていたがリスクが極端に高い場合 (BMI 14 kg/m² 未満、または 15 日を超えて絶食であった場合) やすで不整脈が出現している場合は、心電図のモニターとビタミン B₁ の補充が追加で推奨されている⁷⁾。Evidence-based and consensus-supported algorithm では、リスクのない場合を含む全患者に対して、3 日目までは毎日電解質を測定すること、水分バランスの評価が提案されている (Table 3-8-4)⁶⁾。

一方で、低栄養で RFS のリスクがある患者に対し、エネルギー投与量を比較したシステマティックレビュー、メタアナリシスでは、4 編の RCT と 14 編の観察研究を組み入れて検討し、研究間の異質性は高いものの 800～1400 kcal/日または 15～20 kcal/kg/日の低エネルギー群と比較して 1400～1800 kcal/日以上または 30 kcal/kg/日以上の高エネルギー群において入院期間が短縮 (−3.0 日) したと報告している¹³⁾。

以上のごとく、RFS リスク患者に対する投与エネルギー推奨量は近年増加傾向だが、それでも高リスク患者にはエネルギー制限を行う方針は変わっていない。重症患者においては、大規模 RCT や観察研究の結果から明らかな栄養障害がない場合も、RFS 発症または低リン血症があればエネルギー投与量を制限することが推奨されている⁷⁾。

5. 各国のガイドライン等の記載事項 (Table 3-8-4, 3-8-5)

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2016 では RFS リスクの記載にとどまっている¹⁴⁾。ESPEN ガイドライン 2023 では電解質の測定頻度、栄養投与後に低リン血症を発症した患者の介入方法が記載されている¹⁵⁾。ASPEN ガイドライン 2016 では、エネルギー制限を推奨する記載があり、その改訂版である ASPEN ガイドライン 2022 では RFS については触れられていない^{16), 17)}。

RFS の評価や治療方針は、2006 年の NICE の基準⁷⁾と、これを遵守したことにより underfeeding による死亡した症例の検討を経て、英国精神医学会が作成した MARSIPAN に記載がある⁹⁾。2017 年に NICE ガイドラインが改訂された際は、RFS 対策については具体的な記載がなくなっており、栄養管理は MARSIPAN resource を参照するとの記載へ変更された¹⁸⁾。その他、Evidence-based and consensus-supported algorithm⁶⁾、ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome⁵⁾に記載がある。

- 1) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr 2019;38: 48-79. PMID: 30348463.
- 2) Boateng AA, Sriram K, Meguid MM, et al. Refeeding syndrome: treatment considerations based on collective analysis of literature case reports. Nutrition 2010;26:156-67. PMID: 20122539
- 3) Xiong R, Huang H, Wu Y, et al. Incidence and outcome of refeeding syndrome in neurocritically ill patients. Clin Nutr 2021;40:1071-6. PMID: 32711951.
- 4) Olthof LE, Koekkoek WACK, van Setten C, et al. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. Clin Nutr 2018; 37:1609-17. PMID: 28866139.
- 5) da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. Nutr Clin Pract 2020;35:178-195. PMID: 32115791.
- 6) Friedli N, Stanga Z, Culkin A, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. Nutrition 2018;47:13-20. PMID: 29429529.
- 7) National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2006. PMID: 21309138.
- 8) Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. Nutrition 2017;35:151-160. PMID: 28087222.
- 9) The royal College of Psychiatrists. Medical emergencies in eating disorders: Guidance on Recognition and Management. College report. CR233, 2022.
- 10) Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. Arch Surg 1996;131:1043-7. PMID: 8857900.
- 11) Rio A, Whelan K, Goff L, et al. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. BMJ Open 2013;3:e002173. PMID: 23315514

- 12) Olsen SU, Hesseberg K, Aas AM, et al. A comparison of two different refeeding protocols and its effect on hand grip strength and refeeding syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Eur Geriatr Med* 2021;12:1201-12. PMID: 34086194.
- 13) Liu P, Chen L, Zhong T, et al. Impact of calorie intake and refeeding syndrome on the length of hospital stay of patients with malnutrition: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2022; 41: 2003-12. PMID: 35964424.
- 14) 日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン作成委員会. 日本版重症患者の栄養療法ガイドライン. *日集中医誌* 2016;23:185-281.
- 15) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2023;42:1671-89. PMID: 37517372.
- 16) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211. PMID: 26773077.
- 17) Compher C, Bingham AL, McCall M, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2022; 46:12-41. PMID: 34784064.
- 18) Eating disorders: recognition and treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE);2020:16. PMID: 33689256.

Table 3-8-1. 重症患者の RFS の診断基準 ^{1), 3), 4)- 6), 15)}

文献 ^{1), 3), 4)}	栄養開始から 72 時間以内の血清リン濃度が以下のいずれにも該当する場合 ・ 2.0 mg/dL 以下 ・ 以前の測定値から 0.5 mg/dL を超えて低下
ESPEN refeeding hypophosphatemia ¹⁵⁾	栄養投与後の血清リン濃度が以下のいずれかに該当する場合 ・ 2.0 mg/dL 以下 ・ 0.5 mg/dL を超えて低下
Evidence-based and consensus-supported algorithm ⁶⁾	・ 栄養開始から 72 時間以内に血清リン濃度が基準値から 30%を超えて低下, または, 1.8 mg/dL 以下 ・ または, 1)～3)のいずれか 2 つに当てはまる場合 1) 血清リン濃度が 2.4 mg/dL 以下 2) 血清マグネシウム濃度が 1.8 mg/dL 以下 3) 血清カリウム濃度が 3.4 mEq/L 以下
	診断
	・ 電解質異常のみの場合は, imminent RFS ・ 電解質異常に加えて臨床症状が出現した場合は, manifest RFS
ASPEN Consensus Recommendation for Refeeding Syndrome ⁵⁾	1) 血清リン濃度, 血清カリウム濃度, 血清マグネシウム濃度のいずれか 1 つ以上の値が 10%以上低下した場合 2) 上記低下が, 栄養再開または投与エネルギーを増量後 5 日以内に発生した場合 また, 上記の基準に該当する場合に軽症～重症まで分類する
	軽症
	10%～20%低下した場合
	中等度
	20%～30%低下した場合
	重症
	・ 30%以上低下した場合 ・ および/または, これらのいずれかの低下に起因する臓器障害 ・ および/または, ビタミン B₁ 欠乏による症状

Table 3-8-2. RFS のリスク評価 ^{5)-7),9)}

NICE の基準 ⁷⁾	
Major risk factors	
1)	Body Mass Index (以下 BMI) 16 kg/m ² 未満
2)	過去 3～6 ヶ月以内に 15%を超える意図しない体重減少
3)	10 日以上の絶食, または, 栄養摂取がほとんどない
4)	栄養摂取前の低カリウム血症, 低リン血症, または低マグネシウム血症
Minor risk factors	
1)	BMI 18.5 kg/m ² 未満
2)	過去 3～6 ヶ月以内に 10%を超える意図しない体重減少
3)	6～10 日の絶食, または, 栄養摂取がほとんどない
4)	アルコール乱用歴, または, インスリン, 化学療法, 制酸剤, 利尿剤使用
Evidence-based and consensus-supported algorithm ⁶⁾	
リスクなし	Major risk factor と Minor risk factor のいずれも該当しない
低リスク	Minor risk factor が 1 つ該当する
高リスク	Major risk factor が 1 つ, または Minor risk factor が 2 つ該当する
	以下に 1 項目以上該当する
超高リスク	・ BMI 14 kg/m² 未満 ・ 20%を超える体重減少

	・ 15 日を超える絶食状態	
ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrom ⁵⁾		
	中リスク: 下記 2 つ以上満たす場合	高リスク: 下記 1 つ以上を満たす場合
BMI	16～18.5 kg/m ²	16 kg/m ² 未満
体重減少	1 ヶ月で 5%を超える	・ 3 ヶ月で 7.5%を超える ・ 6 ヶ月で 10%を超える
エネルギー摂取量 (いずれかを満たす)	・ 5～6 日間の絶食 ・ 内因性, または, 外因性疾患により急性期に必要なエネルギー摂取 75%未満が 7 日を超えて続く ・ 必要エネルギー摂取 75%未満が 1 か月を超えて続く	・ 7 日を超える絶食 ・ 内因性, または, 外因性疾患により急性期に必要なエネルギー摂取 50%未満が 5 日を超えて続く ・ 必要エネルギー摂取 50%未満が 1 か月を超えて続く
栄養開始前の低カリウム血症, 低リン血症, 低マグネシウム血症 (どちらかを満たす)	・ 軽度の低リン, 低カリウム, 低マグネシウム血症 ・ 現在正常値だが直近で単回補正を要した状態	・ 中等度～重度の低リン, 低カリウム, 低マグネシウム血症 ・ 現在正常値だが直近で複数回補正を要した状態
皮下脂肪喪失	軽度～中等度	重度
筋肉量低下	軽度～中等度	重度
高リスク合併症の有無 (Table 3-8-3 参照)	中等度	重度
The Management of Really Sick Patients with Anorexia Nervosa ⁹⁾		

- 1) BMI13 kg/m²を下回る
- 2) 過去3ヶ月間に15%を超える体重減少
- 3) 4日以上の栄養摂取が全く、または、ほとんどない
- 4) 栄養開始前に以下内科的合併症がある場合
 - ・ 電解質異常
 - ・ 肺炎、または、そのほか重篤な感染症
 - ・ 心機能低下、または、心疾患
 - ・ アルコール依存症などによる肝障害

Table 3-8-3. RFS のリスクに関連する疾患病態⁵⁾

後天性免疫不全症候群
慢性アルコールまたは薬物使用障害
嚥下障害と食道運動障害(好酸球性食道炎, アカラシア, 胃運動障害)
摂食障害(神経性やせ症)
食糧危機とホームレス
身体的および性的虐待やネグレクトの被害者(特に子供)
妊娠悪阻または長引く嘔吐
大きなストレスや手術で長期間栄養をとらなかった場合
吸収不良状態(短腸症候群, クロウン病, 嚢胞性線維症, 幽門狭窄, 消化不良, 膵機能不全)
がん
高度な神経障害または意思疎通困難
肥満手術後
合併症のある術後患者
長時間の断食(ハンガーストライキ, 神経性食欲不振症)
難民
タンパク質不足

Table 3-8-4. RFS の管理と予防 6)をもとに作成

		リスクなし	低リスク	高リスク	超高リスク
栄養療法前/開始後の 予防措置		なし	5 日間は 200～300 mg のビタミン B ₁ , 10 日間はマルチビタミンの投与		
		3 日目までは毎日電解質を測定すること, 水分バランスの評価			
エネルギー	1～3 日目	制限なし	15～25 kcal/kg/ 日	10～15 kcal/kg/ 日	5～10 kcal/kg/ 日
	4 日目		30 kcal/kg/ 日	15～25 kcal/kg/ 日	10～20 kcal/kg/ 日
	5 日目		制限なし		
	6 日目			制限なし	
	7～9 日目				制限なし
	10 日目以降			制限なし	
水分		制限なし	±ゼロを目指す 約 30～35 mL/kg/ 日	±ゼロを目指す 1～3 日目: 25～30 mL/kg/ 日 4 日目以降: 30～35 mL/kg/ 日	±ゼロを目指す 1～3 日目: 20～35 mL/kg/ 日 4～6 日目: 25～30 mL/kg/ 日 7 日目以降: 30～35 mL/kg/ 日
ナトリウム		制限なし	制限なし	1～7 日目: 1 mmol/kg/ 日未満 に制限	1～10 日目: 1 mmol/kg/ 日未満 に制限
鉄		鉄欠乏の場合も最初の 7 日間は鉄補充を行わない			
モニタリング		・ 3 日目までは毎日電解質を測定し, その後は 2～3 日ごとに測定する ・ 水分バランスの評価を中心とした 1 日 1～2 回の臨床検査 ・ 超高リスクの場合, 心拍または心電図を毎日継続してモニタリングする			

Table 3-8-5. 各国のガイドライン記載事項^{5), 14), 15)}

JCCNG2016 ¹⁴⁾	発症リスクのある患者に対して血清カリウム濃度、血清リン濃度、血清マグネシウム濃度を測定する。
ESPEN2023 ¹⁵⁾	- 血清カリウム濃度、血清リン濃度、血清マグネシウム濃度を最初の 1 週間は少なくとも毎日 1 回測定する。 - 栄養開始に伴い、症状に関わらず低リン血症を生じた場合は、電解質を 1 日 2～3 回測定し必要に応じて補充する。 - 栄養開始に伴い、症状に関わらず低リン血症を生じた場合は、エネルギー供給を 48 時間制限し、その後徐々に増量する。
ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome ⁵⁾	栄養開始時
	- 最初の 24 時間はブドウ糖 100～150 g または 10～20 kcal/kg で開始する。これには経静脈だけでなく経腸で投与されたブドウ糖も含まれる。 - 電解質が低下している中等度から高リスクの RFS 患者では、電解質の補充および/または正常化するまでは、栄養投与の開始または増量を控えることを考慮すべきである。 - 血清カリウム濃度、血清リン濃度、血清マグネシウム濃度が著しく低い患者では、補正されるまで栄養投与の開始または増量を遅らせるべきである。
	水分制限: 推奨されない
	ナトリウム制限: 推奨されない
	タンパク制限: 推奨されない
	電解質
	- 栄養投与の開始前に血清カリウム濃度、血清リン濃度、血清マグネシウム濃度をチェックする。 - 高リスクの患者では、最初の 3 日間は 12 時間ごとにモニタリングする。病態によっては、モニタリングの頻度を増やす。 - 既存の治療に基づいて低下している電解質を補充する。 - 栄養開始前の値が正常の場合は、電解質の予防投与は推奨されない。

	・ 電解質の補正が困難な場合、または、栄養投与後に電解質が急激に低下した場合は、病態に基づいて、ブドウ糖の投与量を 50%減量し、1～2 日ごとに目標の約 33%増量する。電解質が重度および/または生命を脅かすほど低下している、または急激に低下している場合は、医師の判断で栄養投与の中止を検討する。
	ビタミン B₁とマルチビタミン ・ リスクのある患者には、ビタミン B₁ 100 mg を栄養投与前またはブドウ糖を含む点滴を開始する前に補充する。 ・ 重度の飢餓、慢性アルコール依存症、その他欠乏のリスクが高い患者、および/またはビタミン B₁ 欠乏の症状がある患者には、ビタミン B₁ 100 mg/日を 5～7 日間またはそれ以上補充する。 ・ ビタミン B₁ の定期的な測定は、有益ではないと考えられている。 ・ マルチビタミン製剤は、禁忌でない限り、経静脈栄養を継続する期間は毎日投与する。経口/経腸栄養を開始している患者には、病態と治療法に基づいて、総合経口/経腸用マルチビタミンを 1 日 1 回、10 日間以上追加投与する。
	モニタリングと長期治療 ・ リスクのある患者には、栄養投与後 24 時間は 4 時間ごとのバイタルサインの評価を推奨する。 ・ 不安定な患者、または、重度の欠乏症患者には、確立された標準治療に基づく心肺モニタリングが推奨される。 ・ 水分バランスを評価し、毎日の体重を測定する。 ・ 患者が安定したと判断されるまで(例えば、2 日間は電解質補充の必要なし)、最初の数日間は毎日、栄養療法の短期および長期の目標を評価し、その後は各施設の基準に基づいて評価する。

CQ3-9:体外式膜型人工肺(extracorporeal membrane oxygenation:ECMO), 腹臥位呼吸療法(prone position:PP), 腹部開放管理(open abdomen management:OAM)など特別な治療を行っている重症患者における栄養療法の考え方は?

Answer:ECMO, PP, OAM など特別な治療を行っている重症患者では, 病態や病期, 消化管の状態などを考慮し, 可能であれば早期経腸栄養を行うなど, 適切な栄養療法を提供する(BQ に対する情報提示)。

1) まとめ

ECMO, PP, OAM などの特別な治療を行っている重症患者に対しても早期経腸栄養は可能とする報告が多い。経腸栄養を行う際は, ECMO では消化管機能不全や循環不全, 非閉塞性腸間膜虚血(non-occlusive mesenteric ischemia:NOMI), PP では腹部の圧迫や高用量の鎮静薬・麻薬の使用などによる消化管蠕動の低下, OAM では消化管の状態やイレウスの徴候などに十分注意する。経腸栄養を投与できない場合は経静脈栄養を考慮する。栄養投与量に関して, ECMO, PP 実施時に推奨される投与量は明らかではないが, OAM 実施時には腹部浸出液によるタンパク質の損失が報告されているため, 十分量のタンパク質とエネルギーの投与を考慮する。

2) 背景

重症患者に対して ECMO, PP, OAM などの特別な治療を行う際, 栄養療法, 特に経腸栄養との両立に苦慮することがある。

3) 解説

1. 体外式膜型人工肺(ECMO)

ECMO は, 重症呼吸不全に対して行われる veno-venous ECMO (VV-ECMO) と, 急性循環不全に対して行われる veno-arterial ECMO (VA-ECMO) に分けられる。いずれの対象患者も重症病態であり, タンパク異化やインスリン抵抗性などを呈しているだけでなく, 侵襲や鎮静に伴う消化管蠕動低下・胃内容排泄遅延によって嘔吐や誤嚥のリスクが高まるため, 経腸栄養投与が難しいこともある¹⁾。また, 長期の ICU 入室により不適切な栄養投与, iatrogenic malnutrition (医原性の栄養障害) につながることも指摘されているが, このような栄養障害は見逃されることも少なくない²⁾。VA-ECMO の場合は特に, 不安定な循環動態に対して昇圧薬が投与されていることが多いため, 臓器血流低下や腸管虚血のリスクを伴う³⁾。ECMO 患者に特化した栄養評価ツールはないため, 一般の重症患者と同様に栄養評価を行う。ASPEN のガイドランスでは, 全ての ECMO 患者は栄養障害のリスクありと判断することが推奨されている²⁾。

エネルギー投与量に関して, German Society for Nutritional Medicine (DGEM) のガイドラインでは, ECMO 患者では簡易式(25kcal/kg/day)を使うことが推奨されている⁴⁾。間接熱量計は CO₂ 産生量と O₂ 消費量からエネルギー消費量を推定しているため, 特別な方法を用いなければ ECMO 患者では適応できない^{5), 6)}。ECMO や血液浄化療法がアミノ酸(特にアラニン, アルギニン, システイン, グルタミン, イソロイシン)の喪失に関連することが知られている⁷⁾。ECMO 患者では重症患者における一般的な推奨量よりも多くのタンパク質が必要となるかもしれないという報告⁸⁾もあるが, エビデンスが少ないため, 他の重症患者に準じた投与量に設定する。

ECMO 患者においても, 適切な管理によって目標とする栄養投与量を達成することはできる。Lukas らの報告では, ECMO 実施中の栄養の充足率は平均 62% で, VV-ECMO では VA-ECMO に比べて有意に高かった(67% vs. 50%)⁹⁾。Scott らは, ECMO 実施中の平均の栄養投与量は目標

の80%であったと報告している¹⁰⁾。また, Ferrie らは, VA-/VV-ECMO 患者を対象とした観察研究で, 最初の 2 週間で目標エネルギー量の 79.7%, 目標タンパク量の 73.0%を投与できたと報告し¹¹⁾, VA-ECMO 症例に比べて VV-ECMO 症例では目標に早く到達したが, これは VV-ECMO の方が循環の不安定性が少ないことが理由として挙げられている。

ECMO 患者における栄養の投与経路に関して, DGEM のガイドラインでは, 高度の消化管機能不全や循環不全がなければ, ECMO 患者ではどの病期においても経腸栄養を行うことを推奨している⁴⁾。ECMO 患者の栄養療法のタイミングについて, ESPEN のガイドラインでも, ECMO 開始または重症病態の発症から 24-48 時間以内の早期経腸栄養を推奨している¹²⁾。

ECMO 実施中, 特に VA-ECMO では高用量の昇圧薬投与時に非閉塞性腸間膜虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI) などの腸管壊死のリスクがあると考えられている。しかし実際には, 高度の腸管機能不全や循環不全が生じることは少なく, Davis らの review では腸管虚血の発症は 0.7%と報告されている¹³⁾。また, Lu らは, ECMO 患者では 7 日目以内の目標栄養量の 80%の達成が良好な予後と関連し, ECMO 実施中でも経腸栄養は早期に開始でき, 消化管の耐性は良好であったと報告している¹⁴⁾。早期経腸栄養が院内死亡率や 28 日死亡率の低下に関連していた¹⁵⁾ことから, ECMO 患者に対する早期経腸栄養は安全かつ有効であるとして, ASPEN のガイダンスで推奨されている²⁾。Karpasiti の review でも, ECMO 患者に対する早期経腸栄養は安全かつ実行可能であると述べられている¹⁶⁾。

ASPEN のガイダンスには, ECMO 患者では, 低灌流による高ビリルビン血症や急性肝虚血のある場合に経静脈栄養投与を躊躇する必要はないと記載されている²⁾。ECMO 患者に対して経腸栄養を行わない場合は経静脈栄養を投与する。

DGEM のガイドラインでは, ECMO 患者に経静脈栄養を行う場合, 脂肪乳剤を投与することが推奨されている⁴⁾。トリグリセリド (TG) が 1000mg/dL 以上で ECMO の人工肺に TG が析出したと報告されている^{17),18)}ため, TG が 400mg/dL 以上になる場合は脂肪乳剤や propofol の投与量を調整することが推奨されている¹⁹⁾。

2. 腹臥位呼吸療法 (prone position: PP)

重症呼吸不全の治療のひとつとして PP が行われる。近年は, 長時間の PP が有用とする報告も多い^{20),21)}。腹臥位では平坦な体位, 腹部の圧迫による腹圧の上昇, 高用量の鎮静薬・麻薬の使用などによって消化管の動きが制限され, 嘔吐や誤嚥のリスクが高くなる可能性がある。この懸念から, 経腸栄養を腹臥位では中断し, 仰臥位でのみ投与すれば, 長時間の PP 実施に伴って経腸栄養の投与量が制限されることになる。

ESPEN のガイドラインでは, PP のために経腸栄養を遅らせるべきではないと推奨している¹²⁾。DGEM のガイドラインでも, 消化管が機能していれば, PP 中でも胃または小腸を介して栄養を投与することを推奨している⁴⁾。その根拠として, PP 中の胃内残量や他の臨床アウトカムについて, 腹臥位と仰臥位で胃内残量には差がなかったとの報告があること^{22),23)}, 1 編の論文で, 腹臥位で胃残量, 嘔吐の頻度, 経腸栄養の中断が有意に増加したが肺炎や死亡率には差がなかったと報告があったとしている²⁴⁾。

経腸栄養投与量に関して, Reignier らは観察した 5 日間いずれも仰臥位に比べて腹臥位で有意に少なかった²⁴⁾と報告しているが, Savio らはエネルギー投与量, タンパク投与量は仰臥位と腹臥位でそれぞれ 24.5kcal/kg/day, 1.1g/kg/day と 23.5kcal/kg/day, 1.1g/kg/day と差がなかったと報告している²⁵⁾。また Savio らは, PP 中の経鼻/経口胃管からの経腸栄養は実現可能で耐性も問題なく, エネルギー・タンパク投与量も仰臥位と同等であると報告している²⁵⁾。腹臥位での経腸栄養投与方法に関して, Reignier らは before-after study で²⁶⁾, 緩徐な栄養投与速度増量, 25°

頭部挙上, エリスロマイシン投与という PP 中のプロトコル導入によって栄養投与量が有意に増加し, 胃内残量の増加や, 嘔吐・VAP もみられなかったと報告している。PP 中でも経腸栄養投与は可能であるが, 嘔吐などのリスクが高くなる可能性があるため, 投与量を慎重に増量するなどして消化器症状の発現に十分注意した管理が必要かもしれない。

3. 腹部開放管理 (open abdomen management: OAM)

外傷, 腹部コンパートメント症候群 (abdominal compartment syndrome: ACS), 腹腔内感染症に対する緊急開腹手術において, OAM が行われることがある。OAM 中の患者は代謝亢進状態にある。McKibbinらは腹部外傷後の栄養療法に関して検討し, OAM 患者では基礎代謝量は40%増加したと推定した²⁷⁾。また, OAM に伴う腹部浸出液によって, 一日あたり 3.5g, もしくは 1L あたり 1.9g の窒素を損失することが報告されている²⁸⁾。したがって, 窒素バランスを考慮した栄養療法を検討する必要がある。World Society for Emergency Surgery (WSES) のガイドラインでは, 正の窒素バランスを維持するには, 1.5~2.5 g/kg/day のタンパク質と 20~30 kcal/kg/day の非タンパク質熱量を投与することが推奨されている²⁹⁾。

ESPEN ガイドライン 2018 や DGEM のガイドライン⁴⁾では, OAM 中の患者に対して早期経腸栄養を行うことを推奨している^{4), 12)}。WSES のガイドラインでも, 消化管の連続性が保たれ, 通過障害など消化管の機能的な問題がなく, 適切な輸液蘇生と代謝補正が達成されていれば, 腹部ダメージコントロール手術に伴う OAM であっても, 早期経腸栄養を行うことを推奨している²⁹⁾。OAM 患者に対しての早期経腸栄養は, 創傷治癒遅延や消化管皮膚瘻形成のリスクにはならず³⁰⁾, 創閉鎖率の上昇や消化管皮膚瘻形成の減少などの良好な結果につながり³¹⁾, また, 経腸栄養未実施群に比べて早期経腸栄養群では VAP の発生減少も報告されている³²⁾。さらに, OAM 中でも早期経腸栄養を最初の 4 日間 15mL/h の trophic feeding とし, 目標速度まで問題なく増量できたとされている³³⁾。以上より, OAM 中でも早期経腸栄養は可能であると考えられる。

しかしながら, WSES のガイドラインでは, 消化管が吻合されていない患者や, 消化管瘻からの腸液の排出が多く, 瘻孔の遠位側に栄養ルートを確認できない患者, イレウスの徴候がある患者では, 経腸栄養を遅らせるべきであるとしている²⁹⁾。また, Bansal らのレビューでは, 48 時間以内に消化管の問題が改善できない場合は, 中心静脈栄養を検討することが推奨されている³⁰⁾。さらに, 消化管瘻がある場合は窒素喪失が大きく増加するため, できるだけ早期に経静脈栄養を行い, 経腸栄養が可能と判断されたらすぐに開始することが推奨されているが, 残存腸管が 75cm 未満の短腸症候群の場合は経腸栄養は相対的禁忌であるとされている^{29), 34)}。

4) 文献

- 1) Brisard L, Bailly A, Le Thuaud A, et al. Impact of early nutrition route in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2022 Mar;46(3):526-37. PMID: 34166531
- 2) Dresen E, Naidoo O, Hill A, et al. Medical nutrition therapy in patients receiving ECMO: Evidence-based guidance for clinical practice. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2023;47:220-35. PMID: 36495215
- 3) Renaudier M, de Roux Q, Bougouin W, et al. Acute mesenteric ischaemia in refractory shock on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2020;10:62-70. PMID: 33609105
- 4) Elke G, Hartl WH, Kreyman KG, et al. Clinical Nutrition in Critical Care Medicine-Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM). Clin Nutr ESPEN 2019;33:220-75.

PMID: 31451265

- 5) De Waele E, Jonckheer J, Pen JJ, et al. Energy expenditure of patients on ECMO: A prospective pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63:360–64. PMID: 30397903
- 6) Wollersheim T, Frank S, Müller MC, et al. Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) – Protocol, feasibility and pilot trial. *Clin Nutr* 2018;37:301–7. PMID: 28143666
- 7) Estensen K, Shekar K, Robins E, et al. Macro- and micronutrient disposition in an ex vivo model of extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med Exp* 2014;2:29. PMID: 26266926
- 8) Pelekhaty SL, Galvagno SM Jr, Lantry JH, et al. Are Current Protein Recommendations for the Critically Ill Adequate for Patients on VV ECMO: Experience From a High-Volume Center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:220–6. PMID: 31090949
- 9) Lukas G, Davies AR, Hilton AK, et al. Nutritional support in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc* 2010;12:230–4. PMID: 21143082
- 10) Scott LK, Boudreaux K, Thalje F, et al. Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:295–300. PMID: 15449567
- 11) Ferrie S, Herkes R, Forrest P. Nutrition support during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults: a retrospective audit of 86 patients. *Intensive Care Med* 2013;39:1989–94. PMID: 23949702
- 12) Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48–79. PMID: 30348463
- 13) Davis RC 2nd, Durham LA 3rd, Kiraly L, et al. Safety, Tolerability, and Outcomes of Enteral Nutrition in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Nutr Clin Pract* 2021;36:98–104. PMID: 33078433
- 14) Lu MC, Yang MD, Li PC, et al. Effects of Nutritional Intervention on the Survival of Patients with Cardiopulmonary Failure Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *In Vivo* 2018;32:829–34. PMID: 29936466
- 15) Ohbe H, Jo T, Yamana H, et al. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Intensive Care Med* 2018;44:1258–65. PMID: 30030574
- 16) Karpasiti T. A Narrative Review of Nutrition Therapy in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J* 2022;68:763–71. PMID: 34324446
- 17) Son KH, Lee SI, Choi CH, et al. Mechanical Failure of Extracorporeal Membrane Oxygenation Induced by Hypertriglyceridemia. *Ann Thorac Surg* 2017;104:e85. PMID: 28633272
- 18) Badulak JH, Curtis E, Bulger EM. ECMO Membrane Lung Failure due to Hypertriglyceridemia: A Case Report and Review of the Literature. *J Extra Corpor Technol* 2020;52:237–41. PMID: 32981962
- 19) Visschers RG, Olde Damink SW, Gehlen JM, et al. Treatment of hypertriglyceridemia in patients receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:610–5. PMID: 21799190
- 20) Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013;368:2159–68. PMID: 23688302

- 21) Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al. Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14 (Supplement_4):S280–S8. PMID: 29068269
- 22) Saez de la Fuente I, Saez de la Fuente J, Quintana Estelles MD, et al. Enteral Nutrition in Patients Receiving Mechanical Ventilation in a Prone Position. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:250–5. PMID: 25274497
- 23) van der Voort PH, Zandstra DF. Enteral feeding in the critically ill: comparison between the supine and prone positions: a prospective crossover study in mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2001;5:216–20. PMID: 11511335
- 24) Reignier J, Thenoz-Jost N, Fiancette M, et al. Early enteral nutrition in mechanically ventilated patients in the prone position. *Crit Care Med* 2004;32:94–9. PMID: 14707565
- 25) Savio RD, Parasuraman R, Lovesly D, et al. Feasibility, tolerance and effectiveness of enteral feeding in critically ill patients in prone position. *J Intensive Care Soc* 2021;22:41–6. PMID: 33643431
- 26) Reignier J, Dimet J, Martin-Lefevre L, et al. Before–after study of a standardized ICU protocol for early enteral feeding in patients turned in the prone position. *Clin Nutr* 2010;29:210–6. PMID: 19709786
- 27) McKibbin B, Cresci G, Hawkins M. Nutrition support for the patient with an open abdomen after major abdominal trauma. *Nutrition* 2003;19:563–6. PMID: 12781863
- 28) Cheatham ML, Safcsak K, Brzezinski SJ, et al. Nitrogen balance, protein loss, and the open abdomen. *Crit Care Med* 2007;35:127–31. PMID: 17095940
- 29) Coccolini F, Roberts D, Ansaloni L, et al. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J Emerg Surg* 2018;13:7. PMID: 29434652
- 30) Bansal V, Coimbra R. Nutritional support in patients following damage control laparotomy with an open abdomen. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2013;39:243–8. PMID: 29434652
- 31) Collier B, Guillaumondegui O, Cotton B, et al. Feeding the open abdomen. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:410–5. PMID: 17712150
- 32) Dissanaik S, Pham T, Shalhub S, et al. Effect of immediate enteral feeding on trauma patients with an open abdomen: protection from nosocomial infections. *J Am Coll Surg* 2008;207:690–7. PMID: 18954781
- 33) Cothren CC, Moore EE, Ciesla DJ, et al. Postinjury abdominal compartment syndrome does not preclude early enteral feeding after definitive closure. *Am J Surg* 2004;188:653–8. PMID: 15619479
- 34) Majercik S, Kinikini M, White T. Enteroatmospheric fistula: from soup to nuts. *Nutr Clin Pract* 2012;27:507–12. PMID: 22683566

WG4. 小児の栄養療法

CQ4-1: 小児重症患者の栄養アセスメントを行うか？

Answer: 小児重症患者に対して栄養アセスメントを行う (Good Practice Statement)。

1) まとめ

小児重症患者は栄養障害をきたしやすく、栄養障害はアウトカム悪化と関連する。栄養障害を防ぐためには、栄養アセスメントが必須である。栄養アセスメントでは、身体所見、消化器症状の有無、病歴の確認が基本となる。小児入院患者に対してそれらを加味した栄養評価ツール (STRONGkids, STAMP, PYMS など) があるが、小児重症患者における妥当性はまだ確認されていない。

2) 背景

小児重症患者に栄養療法を行う際には、適切な栄養スクリーニング及び栄養アセスメントによる栄養状態の把握と栄養障害の検出は重要であると考えられる。特に低栄養は合併症の発症や ICU 滞在日数、入院日数の延長にもつながることから、それらを的確に評価し、迅速に介入すること必要である。

3) 解説

小児患者の栄養障害 (特に入院中に新たに発生する栄養障害) を防ぐためには、目の前の患者の低栄養を見出すことが大切であり、そのためには栄養評価 (スクリーニング、および、アセスメント) が必要である。小児重症患者に対する栄養アセスメント実施の有無が直接患者の転帰改善につながるのかに関しては良質なエビデンスはない。

病院に入院する小児患者は栄養障害をきたしやすく、特に基礎疾患をもつ患者は栄養障害のハイリスク群といえる^{1,2)}。フランスの 3 次病院に入院した 296 例の小児患者の前向き調査では、実に 65% の患者で入院経過中に体重減少がみられたと報告されている³⁾。成人患者と同様に小児患者でも栄養障害は、入院日数の延長、易感染性、創傷治癒の遅延、入院費の増加などのアウトカム悪化と関連することが知られている^{4,5)}。例えば、小児重症患者においても、ICU に 5 日以上入室した患者のうち 10.2% の患者で BMI (body mass index) の z スコア (データ群の該当する数値から平均値を引いて標準偏差で割った数値) が 1 SD 以上、28.8% の患者で 0.5 SD 以上低下したと報告されており⁶⁾、ICU に入室した 2 歳以上の小児患者において栄養障害が人工呼吸期間の延長と関連していたという報告や⁷⁾、先天性心疾患の手術を受けた患者の術後の体重増加不良が遠隔期の死亡率と強く相関していたという報告がある⁸⁾。また、小児期は、新生児期から学童期まで身体面でも精神面でも特徴が大きく変化する時期であり、栄養管理を行う上では成長発達について加味する必要がある。身体面の成長に栄養が必要なことは当然だが、精神面の発達にも栄養は必要であり、急性や慢性の栄養障害が学童期の認知機能の発達の遅れに関連していたという報告もある^{9,10)}。

一般的に栄養評価指標としては、身体所見、消化器症状の有無、病歴の確認が基本となるが、特に小児においては身体所見の中でも、身体計測による身長、体重は最も身近でありながら大事な指標であり、標準成長曲線との比較を行うことで、年齢相応の成長であるかどうかを確認することは重要である¹¹⁾。本邦の 2012 年度以降の母子健康手帳には、2010 年調査に基づく標準成長曲線が現況値として掲載されている¹²⁾。また、幼児期以降では、年齢身長比 (height for age) や身長体重比 (weight for height) により栄養障害の判定を行うこともある。年齢身長比は同年齢の児の

標準身長に対する患者の身長之比で慢性栄養障害の判定に、また、身長体重比は同身長の児の標準体重に対する患者の体重之比で急性栄養障害の判定に用いられる¹³⁾。1つの目安として、Waterlowが1972年に提唱した年齢身長比と身長体重比による栄養障害分類があるが¹⁴⁾、ICUに入室するような小児重症患者においては、体液量の変化で体重が大きく変動するので、その解釈には注意が必要である。米国のSCCM and ASPEN (Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)による重症小児を対象とした栄養ガイドラインにおいては、PICU入室時にBMIのzスコア(2歳未満では身長体重比)を評価すること、身長が正確に測定できない場合には年齢体重比(weight for age)を評価すること、3歳未満では頭囲を測定することが推奨されている¹⁵⁾。また、欧州のESPNIC (European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care)による重症小児を対象とした栄養ガイドラインでは、体重、身長、上腕周囲径、頭囲をzスコアで評価することが推奨されている¹⁶⁾。その他身体所見として、るい痩や肥満、脱水や浮腫、皮膚所見や褥瘡の有無等も確認する。消化器症状に関しては、嘔吐や下痢の有無を確認する。病歴に関しては既往歴や現病歴、食事摂取量等を確認する。これらの情報を組み合わせた小児の栄養評価ツールが複数開発されており、主なものとしては、SPNRS (Simple Pediatric Nutrition Risk Score, 米国, 2000年)¹⁷⁾、SGNA (Subjective Global Nutritional Assessment, カナダ, 2007年)¹⁸⁾、STAMP (Screening Tool for the Assessment of Malnutrition in Paediatrics, 英国, 2008年)¹⁹⁾、PYMS (Paediatric Yorkhill Malnutrition Score, 英国, 2010年)²⁰⁾、STRONGkids (オランダ, 2010年)²¹⁾などがあるが、成人領域におけるNUTRIC (Nutrition Risk in Critically ill) scoreのような重症病態に特化した栄養評価ツールは小児領域では存在しない。これら評価ツールはいずれも定着はしていないが、小児入院患者を対象とした栄養スクリーニングツールに関するシステマティックレビューでは、最終的に49の文献が検討され、STRONGkids, STAMP, PYMSの3つのツールの使用頻度が高く、中でもSTRONGkidsが栄養障害の診断とアウトカム不良の予測においてが最も精度が高かったと報告されている²²⁾。小児重症患者を対象としたシステマティックレビューも報告されているが、検討された103の文献のうちICU患者に限定したものは6文献のみであり、いずれの栄養スクリーニングツールも重症患者を対象としたものとしては妥当性が確認されていないと結論づけている²³⁾。血液検査所見においては、アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合タンパク質などが栄養評価の指標として使用されることがあるが、重症病態では、栄養障害以外の因子による合成能の低下や喪失をきたすことがあるため単純に用いることはできないとされている^{24,25)}。また、近年、小児重症患者においても超音波により筋肉量変化(大腿四頭筋や横隔膜の筋厚)を経時的に評価するといった試みも報告されている^{26,27)}。

4) 文献

- 1) Joosten KFM, Hulst JM. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. *Curr Opin Pediatr*. 2008 Oct;20(5):590-6.
- 2) Pawellek I, Dokoupil K, Koletzko B. Prevalence of malnutrition in paediatric hospital patients. *Clin Nutr*. 2008 Feb;27(1):72-6.
- 3) Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jul;72(1):64-70.
- 4) Rocha GA, Rocha EJM, Martins CV. The effects of hospitalization on the nutritional status of children. *J Pediatr*. 2006 Jan-Feb;82(1):70-4.
- 5) Gamba-Arzo M, Alonso-Cadenas JA, Jiménez-Legido M, et al. Nutrition Risk in Hospitalized Pediatric Patients: Higher Complication Rate and Higher Costs Related to

- Malnutrition. *Nutr Clin Pract*. 2020 Feb;35(1):157-63.
- 6) Valla FV, Baudin F, Gaillard Le Roux B, et al. Nutritional Status Deterioration Occurs Frequently During Children's ICU Stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2019 Aug;20(8):714-21.
 - 7) de Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. *Nutrition*. 2012 Mar;28(3):267-70.
 - 8) Eskedal LT, Hagemo PS, Seem E, et al. Impaired weight gain predicts risk of late death after surgery for congenital heart defects. *Arch Dis Child*. 2008 Jun;93(6):495-501.
 - 9) Emond AM, Blair PS, Emmett PM, et al. Weight faltering in infancy and IQ levels at 8 years in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):e1051-8.
 - 10) Kar BR, Rao SL, Chandramouli BA. Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behav Brain Funct*. 2008 Jul 24;4:31.
 - 11) Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. *Nutrition*. 1998 Jan;14(1):105-15.
 - 12) 乳幼児身体発育評価マニュアル. 令和3年3月改訂. (2023年12月11日閲覧)
https://www.niph.go.jp/soshiki/07shougai/hatsuiku/index.files/katsuyou_2021_3R.pdf
 - 13) Isanaka S, Villamor E, Shepherd S, et al. Assessing the impact of the introduction of the World Health Organization growth standards and weight-for-height z-score criterion on the response to treatment of severe acute malnutrition in children: secondary data analysis. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):e54-9.
 - 14) Waterlow JC. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *Br Med J*. 1972 Sep 2;3(5826):566-9.
 - 15) Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017 Jul;41(5):706-42.
 - 16) Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med*. 2020 Mar 1;46(3):411-25.
 - 17) Sermet-Gaudelus I, Poisson-Salomon AS, Colomb V, et al. Simple pediatric nutritional risk score to identify children at risk of malnutrition. *Am J Clin Nutr*. 2000 Jul;72(1):64-70.
 - 18) Secker DJ, Jeejeebhoy KN. Subjective Global Nutritional Assessment for children. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):1083-9.
 - 19) McCarthy H, McNulty H, Dixon M, et al. Screening for nutrition risk in children: the validation of a new tool. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2008; 21:395-6
 - 20) Gerasimidis K, Keane O, Macleod I, et al. A four-stage evaluation of the Paediatric Yorkhill Malnutrition Score in a tertiary paediatric hospital and a district general hospital. *Br J Nutr*. 2010 Sep;104(5):751-6.
 - 21) Hulst JM, Zwart H, Hop WC, et al. Dutch national survey to test the STRONGkids nutritional risk screening tool in hospitalized children. *Clin Nutr*. 2010 Feb;29(1):106-11.
 - 22) Pereira DS, da Silva VM, Luz GD, et al. Nutrition risk prevalence and screening tools' validity in pediatric patients: A systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2023

Feb;47(2):184-206.

- 23) Ventura JC, Silveira TT, Bechard L, et al. Nutritional screening tool for critically ill children: a systematic review. *Nutr Rev.* 2022 May 9;80(6):1392-418.
- 24) Robinson MK, Trujillo EB, Mogensen KM, et al. Improving nutritional screening of hospitalized patients: the role of prealbumin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003 Nov-Dec;27(6):389-95; quiz 439.
- 25) Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJI, et al. The role of initial monitoring of routine biochemical nutritional markers in critically ill children. *J Nutr Biochem.* 2006 Jan;17(1):57-62.
- 26) Valla FV, Young DK, Rabilloud M, et al. Thigh Ultrasound Monitoring Identifies Decreases in Quadriceps Femoris Thickness as a Frequent Observation in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2017 Aug;18(8):e339-47.
- 27) Glau CL, Conlon TW, Himebauch AS, et al. Progressive Diaphragm Atrophy in Pediatric Acute Respiratory Failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2018 May;19(5):406-11.

CQ4-2: 小児重症患者の治療初期におけるエネルギー投与量の考え方は？

Answer: 小児重症患者の治療初期では、消費エネルギーの 60%～70%程度あるいは消費エネルギー量を超えない投与量を適切とする考え方がある。(BQ に対する情報提示)

1) まとめ

小児重症患者におけるエネルギー投与に関して、「消費エネルギー量より低い目標エネルギー投与量」と「それよりも同等あるいは多い投与量」に分けて、集中治療領域で重要な項目(例: 死亡率, 人工呼吸期間, ICU 滞在期間, 新規感染症発症など)を主要アウトカムとして検討したランダム化比較試験は現時点では存在していない。本 CQ においてはエネルギー投与量における、これまでの知見をエネルギー量の計算の仕方とともに紹介する。

2) 背景および本 CQ の重要度

成人重症患者の治療初期においては消費エネルギー量と同等、もしくはそれより多いエネルギー量投与による臨床転帰への影響は様々な論議があり一定の見解を得ていない。一方、小児領域においては、研究や知見の蓄積がまだ少なく、消費エネルギー量より少ないエネルギー量投与が、臨床転帰やその後の成長発達に与える影響については不明である。しかし、投与エネルギー量の設定は小児重症患者における栄養管理の上で行わなければならないことであり、RCT 以外の研究であっても、それらの知見の把握および探求は重要と考える。

3) 解説

重症病態あるいは侵襲期において、ストレスホルモンやサイトカインなどにより、タンパク異化や糖新生が誘導され、その結果、相応の内因性エネルギー供給がなされるため、消費エネルギー量と同等あるいはそれ以上のエネルギー量を投与してしまうと、エネルギー量過剰となり、高血糖を含む様々な overfeeding による合併症を引き起こす可能性が認識されている。しかし、2000 年代初頭までは、消費エネルギー量そのもの、あるいはさらに上乗せしたものが、必要エネルギー量、つまり投与すべきエネルギー量としてとらえられていた¹⁾。2010 年代にさしかかるまでは投与すべきエネルギー量に関する研究は乏しく、大規模な観察研究も存在しなかった。2009 年の ASPEN の小児重症患者における栄養投与のガイドラインでは、消費エネルギー量の測定法における推奨はあるものの、エネルギー投与量に関しては expert opinion すらない状況であった²⁾。

そのような状況のなか 2012 年に Mehta らは、多施設前向き観察研究(n=500)を報告した³⁾。その内容は、小児集中治療室(8 か国 31 施設)に入室した、1 か月から 18 歳まで、かつ 48 時間以上の人工呼吸を必要とした小児において、ICU 入室から 10 日間の栄養投与内容(投与エネルギー量、タンパク質量、経腸栄養、経静脈栄養の有無)を調査し、臨床転帰(人工呼吸期間、ICU 滞在日数、60 日生存率)との間での関連を検討したものであった。結果としては、目標エネルギー量の 33.3%以上を経腸栄養で補っていた患者は、それ以下の患者より死亡率が低く、66.7%以上補っていた患者はさらに死亡率が低いことが示された。一方、経静脈栄養の使用は死亡率の増加と関連していたことも同じく示されている(ただし投与量は示されていない)。

この報告以降、ASPEN のガイドライン(2017)では、目標投与エネルギー量に関して「処方設計された 1 日のエネルギー必要量の少なくとも 3 分の 2 を、PICU 入室後 1 週間以内までに達成することを弱く推奨する。」と記載され⁴⁾、また ESPNIC の clinical recommendations(2020)では「急性期において、小児重症患者に投与されるエネルギー量は安静時基礎代謝量を超えないようにする。」と述べられている⁵⁾。このようにアメリカ、ヨーロッパいずれも Mehta らの報告³⁾を引用しつつ”

急性期でのエネルギー投与量に関しては、消費エネルギー量より多くは投与しない”という意味をもたせた記載となっている。この表記にある小児における消費エネルギーは主に Schofield の式⁶⁾や WHO の式⁷⁾を基に計算されている。参考までに小児で主に使用されている消費エネルギー量を算出する推定式(Schofield の式(Table 4-2-1), WHO の式(Table 4-2-2))を示す。また、実際の臨床の現場では体重当たりのエネルギー投与量を設定しそれを目標エネルギー量としている場合が多いので、2018 年の ESPEN guideline から一部改変した経静脈栄養施行時の体重当たりの目標エネルギー量(Table 4-2-3)を示す⁸⁾。表記されているエネルギー量はいわゆる expert opinion の領域と思われるが、実臨床では使いやすいものとなっている。

近年、最も大規模な前向き観察研究としては 2021 年に Bechard らが行った 17 か国 77 の小児集中治療室での報告⁹⁾がある。1 ヶ月から 18 歳までの小児のうち、入室から 48 時間人工呼吸を要し、3 日以上在室した患者 1844 名において検討した。その内容は、入室してから 10 日間のエネルギーおよびタンパク質投与量を経腸栄養、経静脈栄養それぞれで観察し、60 日死亡率(主要アウトカム)、新規感染症発症および ventilator free days(副次アウトカム)との関連を調査したものであった。目標エネルギー量の設定は、752 例(41%)においては Schofield の式、464 例(25%)は WHO の式より導き出される、いわゆる安静時の推定消費エネルギー量として設定された。間接熱量計による実測値からの目標エネルギー量の設定は 8 例(0.4%)にとどまった。その結果、施設間、年齢、入室状況(緊急、予定)、性別、BMI による栄養評価、重症度、合併症、ICU 滞在日数で調整後、入室後 3 日まで、あるいは 4-7 日までに、目標の 60%よりも多くのエネルギー量を投与できていた患者はそれより低い患者よりも 60 日死亡率が低いことが示された。なお、エネルギー充足率は経静脈栄養単独でも、経静脈栄養+経腸栄養の組み合わせでも同様の結果であった。

今後この領域における、ランダム化比較試験の報告が望まれるが、それまではこれら観察研究の結果より、入室 1 週間までに消費エネルギー量(推定あるいは実測)の 60-70%の投与エネルギー量を達成することを目指す状況が続くものと考えられる。

4) 文献

- 1) Long CL, Schaffel N, Geiger JW, et al. Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1979 Nov-Dec;3(6):452-6.
- 2) Mehta NM, Compher C, A.S.P.E.N. Board of Directors. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009 May-Jun;33(3):260-76.
- 3) Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study*. Crit Care Med. 2012 Jul;40(7):2204-11.
- 4) Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Pediatr Crit Care Med. 2017 Jul;18(7):675-715.
- 5) Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. Intensive Care Med. 2020 Mar 1;46(3):411-25.

- 6) Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 Suppl 1: 5-41.
- 7) FAO/WHO/UNU. Energy and protein requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;724:1-206.
- 8) Joosten K, Embleton N, Yan W, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clin Nutr* 2018;37:2309-14.
- 9) Bechard LJ, Staffa SJ, Zurakowski D, et al. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children. *Am J Clin Nutr.* 2021 Nov 8;114 (5):1859-67.

Table 4-2-1 Schofield の式 ^⑥をもとに作成 (kcal/day)

0-3 歳	男児	消費エネルギー = $59.5 \times \text{体重 (kg)} - 30.4$
	女児	消費エネルギー = $58.3 \times \text{体重 (kg)} - 31.1$
3-10 歳	男児	消費エネルギー = $22.7 \times \text{体重 (kg)} + 504$
	女児	消費エネルギー = $20.3 \times \text{体重 (kg)} + 486$
10-18 歳	男児	消費エネルギー = $17.7 \times \text{体重 (kg)} + 658$
	女児	消費エネルギー = $13.4 \times \text{体重 (kg)} + 693$

注: 体重は実体重 (1cal=4.184J で計算、有効数字3桁)

Table 4-2-2 WHO の式 ^⑦をもとに作成 (kcal/day)

0-3 歳	男児	消費エネルギー = $60.9 \times \text{体重 (kg)} - 54$
	女児	消費エネルギー = $61.0 \times \text{体重 (kg)} - 51$
3-10 歳	男児	消費エネルギー = $22.7 \times \text{体重 (kg)} + 495$
	女児	消費エネルギー = $22.5 \times \text{体重 (kg)} + 499$
10-18 歳	男児	消費エネルギー = $17.5 \times \text{体重 (kg)} + 651$
	女児	消費エネルギー = $12.2 \times \text{体重 (kg)} + 746$

注: 体重は実体重

Table 4-2-3 体重あたりの目標エネルギー量(経静脈栄養) ^⑧をもとに作成 (kcal/kg/day)

	(ICU 入室後)急性期	(ICU 入室後)安定期	回復期
早産児	45-55	-	90-120
0-1 歳	45-50	60-65	75-85
1-7 歳	40-45	55-60	65-75
7-12 歳	30-40	40-55	55-65
12-18 歳	20-30	25-40	30-55

CQ4-3: 小児重症患者において、標準よりも多いタンパク質量(>2.0 g/kg/day)を投与するか?

Answer: 小児重症患者において、標準よりも多いタンパク質量(>2.0 g/kg/day)を投与しないことを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=非常に低い)

1) 背景

小児のタンパク質の推奨投与量は年齢によって幅がある。WHO の推奨量¹⁾では生後 1 か月で 1.77 g/kg/day, 1 歳で 1.14 g/kg/day, 5 歳で 0.85 g/kg/day, 10 歳で 0.91 g/kg/day とされており、日本人の食事摂取基準(厚生労働省)の推奨量²⁾では生後 0~5 か月で 10 g/day, 1~2 歳で 20 g/day, 3~5 歳で 25 g/day, 10~11 歳で男児 45 g/day, 女児 50 g/day とされている。それらを受けて本邦の ICU に入室する小児重症患者に対しては、タンパク質の標準投与量として 1.0~2.0 g/kg/day が広く用いられている。

小児重症患者に対して、タンパク質の投与量を標準よりも多くすることが患者転帰を改善させるのか明らかではない。小児では成長にもタンパク質が必要であり、タンパク質の投与量を標準よりも多くする研究が行われている。成人のデータをそのまま外挿することは難しく、本 CQ は重要課題である。

2) 効果のバランス (Table 4-3-1 (EP の Table))

4 件の RCT (n=202) を用いたメタアナリシスを行った^{3,4,5,6)}。望ましい効果として、死亡率は 1000 人当たり 16 人減少 (95%CI: 97 人減少~161 人増加) (2 件の RCT: n=121), 人工呼吸期間は 1.3 日減少 (95%CI: 3.95 日減少~1.35 日増加) (2 件の RCT: n=118) であった。一方、望ましくない効果として、ICU 滞在日数は 0.95 日増加 (95%CI: 1.87 日減少~3.77 日増加) (2 件の RCT: n=118), 下痢は 1000 人あたり 66 人増加 (95%CI: 71 人減少~383 人増加) (2 件の RCT: n=66), 感染合併症は 1000 人あたり 8 人増加 (95%CI: 83 人減少~278 人増加) (2 件の RCT: n=66), 筋肉量変化(上腕の周囲長)は 0.2 cm 減少 (95%CI: 1.15 cm 減少~0.75 cm 増加) (1 件の RCT: n=38), 高タンパク質血症については介入と比較対象ともに発生がなかった (1 件の RCT: n=41)。今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「小さい」、望ましくない効果が「小さい」であり、方向性が一致せず拮抗していた。従って効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」とした。

3) その他の推奨事項

タンパク質投与量の増量に関して、患者や家族の容認性に関するデータはない。タンパク質投与量の変更のみでありコストの負担もわずかなことから、容認性は「はい」とした。また、母乳にタンパク質を付加する強化母乳製剤は、すべての施設で容易に入手できるわけではないが、タンパク質投与量を増やす方法としてミルクの濃度を上げるなどの方法がある。

4) 判断の要約 (Table 4-3-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

米国の SCCM and ASPEN のガイドライン、および、欧州の ESPNIC の clinical recommendations では、小児重症患者において最低 1.5 g/kg/day 以上のタンパク質量の投与が推奨されている

⁷⁾⁸⁾。

6) 実施に関わる検討事項

背景に記載の通り、小児のタンパク質の推奨投与量は年齢によって幅がある。本 CQ で検討した 4 件の RCT に含まれた患者の月齢の中央値や平均値はいずれも 12 か月以下であり、より高い年齢層の小児患者は対象となっていないため解釈には注意が必要である。

また、本邦においては、3 歳以下の乳幼児に経静脈的にアミノ酸製剤を投与する場合には、一般に小児用製剤が用いられる。

7) 文献

- 1) Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. World Health Organ Tech Rep Ser. 2007;(935):1-265, back cover.
- 2) 「日本人の食事摂取基準(2020 年版)」策定検討会報告書.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>. 2024 年 3 月 3 日アクセス.
- 3) Botrán M, López-Herce J, Mencía S, et al. Enteral nutrition in the critically ill child: comparison of standard and protein-enriched diets. J Pediatr. 2011 Jul;159(1):27-32.e1.
- 4) Geukers VG, Dijsselhof ME, Jansen NJG, et al. The effect of short-term high versus normal protein intake on whole-body protein synthesis and balance in children following cardiac surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. Nutr J. 2015 Jul 28;14:72.
- 5) Yanni GN, Madjid AS, Hendarto A, et al. A randomized controlled trial of high parenteral protein feeding in septic children: the role of tumor necrosis factor- α -308 polymorphism. Medical Journal of Indonesia. 2020 Mar 26;29(1):19-25.
- 6) Zhang J, Cui YQ, Luo Y, et al. Assessment of Energy and Protein Requirements in Relation to Nitrogen Kinetics, Nutrition, and Clinical Outcomes in Infants Receiving Early Enteral Nutrition Following Cardiopulmonary Bypass. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021 Mar;45(3):553-66.
- 7) Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Pediatr Crit Care Med. 2017 Jul;18(7):675-715.
- 8) Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. Intensive Care Med. 2020 Mar;46(3):411-25.

Table 4-3-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対指標 (95%CI)	絶対指標 (95%CI)
							対照群	介入群		
死亡率										
121 (2 RCT)	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	10/61 (16.4%)	9/60 (15.0%)	RR 0.90 (0.41 to 1.98)	1000 人あたり 16 人少ない (97 人少ない ～ 161 人多い)
ICU 滞在日数										
118 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	51	67	–	MD 0.95 日長い (1.87 日短い ～ 3.77 日長い)
人工呼吸期間										
118 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	51	67	–	MD 1.3 日短い (3.95 日短い ～ 1.35 日長い)
下痢										
66 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	4/23 (17.4%)	14/43 (32.6%)	RR 1.38 (0.59 to 3.20)	1000 人あたり 66 人多い (71 人少ない ～ 383 人多い)
感染合併症										
66 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	3/23 (13.0%)	8/43 (18.6%)	RR 1.06 (0.36 to 3.13)	1000 人あたり 8 人多い (83 人少ない ～ 278 人多い)
筋肉量変化(上腕の周囲長)										
38 (1 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕⊕○○ 低	11	27	–	MD 0.2cm 短い (1.15cm 短い ～ 0.75cm 長い)
高タンパク質血症										
41 (1 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	0/21 (0.0%)	0/20 (0.0%)	推定不可	推定不可

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- a. バイアスリスクにより 1 段階ダウングレードした。
b. 異質性が非常に高く 2 段階ダウングレードした。

- c. 最適情報量よりも対象者数が少なく, 95%CI が広いため 2 段階ダウングレードした。
- d. 異質性が高く 1 段階ダウングレードした。
- e. 95%CI が広いため 1 段階ダウングレードした

Table 4-3-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそろくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較 対照もいずれ も支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ4-4: 小児重症患者に対して治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始するか？

Answer: 小児重症患者に対して治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始することを弱く推奨する (GRADE 2D: エビデンスの確実性=非常に低い)

1) 背景

小児期の重症病態の治療時において、経腸栄養を始めることは、エネルギー収支を改善するだけでなく、腸管粘膜への保護作用やそれによる免疫系の維持が期待されるが、その開始タイミングに関しては定まったものはない。できるだけ早期の開始が有利と考えられるが、一方で下痢や便秘、壊死性腸炎などの消化器系合併症や、誤嚥による肺炎などのリスクも指摘されている。このような有効性と安全性のバランスを考慮し、過去に 48 時間以内を早期として検討した研究が多いことから、小児重症患者への治療開始から 48 時間以内の早期に開始するかそれ以降の開始とするかは重要な臨床的課題である。

2) 効果のバランス (Table 4-4-1 (EP の Table))

1 件の RCT¹⁾を用いたメタアナリシスを行った。望ましい効果の結果は、ICU 滞在日数で平均 2.07 日減少 (95%CI: 4.07 日減少～0.07 日減少) (1 件の RCT: n=30) であった。一方、望ましくない効果の結果は、すべての有害事象 (壊死性腸炎、嘔吐、下痢) で両群ともに 0 例であった。以上より、望ましい結果の効果は「小さい」と判断したが、望ましくない結果の効果は「わずか」と判断した。効果のバランスは、「おそらく介入が優れている」と判断した。

3) その他の推奨事項

一般に経腸栄養剤や人工乳は安価であり、48 時間以内に経腸栄養を開始することは、48 時間以降に開始する場合に比べて経静脈栄養の開始を避ける、あるいは遅らせることができるため、コストを削減できる可能性がある。また、本介入は患者・家族の個人の視点から許容できると考えられ、どの病院においても可能であり、医療者の労力もわずかである。

4) 判断の要約 (Table 4-4-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

米国の SCCM and ASPEN のガイドラインでは、経腸栄養をいつ始めるべきか？という疑問に対して、PICU 入室後 24～48 時間以内の早期の開始が推奨されている (弱い推奨, エビデンスレベル: 低)²⁾。欧州の ESPNIC では、小児重症患者に経腸栄養をいつ始めるべきか？という疑問に対して、禁忌がなければ入院後 24 時間以内の早期の開始が推奨されている (SIGN recommendation grade D, strong consensus)³⁾。

6) 実施に関わる検討事項

該当する RCT は 1 件のみであり、本 CQ の推奨は今後のエビデンス集積により変更となる可能性がある。

7) 文献

- 1) Kalra R, Vohra R, Negi M, et al. Feasibility of initiating early enteral nutrition after congenital heart surgery in neonates and infants. Clin Nutr ESPEN 2018;25:100-2.

- 2) Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:675-715.
- 3) Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med* 2020;46:411-25.

Table 4-4-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対指標 (95%CI)	絶対指標 (95%CI)
							対照群	介入群		
ICU 滞在日数										
30 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	出版バイアスが強く 示唆される	⊕○○○ 非常に低	15	15	-	MD 2.07 日短い (4.07 日少ない ~ 0.07 日少ない)
有害事象										
30 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^a	出版バイアスが強く 示唆される	⊕○○○ 非常に低	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	推定不可	推定不可

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比
a. 最適情報量よりも対象者が少なく, 該当する RCT も 1 つであることから 2 段階ダウングレードした。

Table 4-4-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ4-5: 小児重症患者に対して治療開始後 48 時間以内に経静脈栄養を開始するか? (FRQ)

1) まとめ

本 CQ に関連すると思われる RCT は結果に一貫性はなく、これらの研究結果を元に本邦における有用な推奨を導き出すことは困難であると予想された。一方で、小児重症患者における経静脈栄養開始の時期に関する RCT を実施することは可能であり、今後研究が進むことが期待される。よって本 CQ においては FRQ (future research question) とし、情報提供のみにとどめることとした。

2) 背景および本 CQ の重要度

経腸栄養が十分投与できない状況でも、ICU 入室後早期に経静脈栄養を開始し、必要な栄養素を補うことは可能である。一方、急性期に経静脈栄養を行うことは、感染リスクの増加、血糖管理不良等を生じる可能性があり、患児の臨床転帰を悪化させる可能性がある。したがって、臨床転帰に与える影響を鑑みて、経静脈栄養投与時期に関する検討は小児重症患者の栄養管理において重要である。

3) 解説

小児重症患者において低栄養は臨床転帰(死亡率、人工呼吸期間)を悪化させるとするいくつかの観察研究は以前より存在し^{1,2)}、経腸栄養で必要エネルギー量が補えない場合には経静脈栄養が行われていた。そのような中、2016 年の PEPaNIC trial³⁾が発表された。この多施設 RCT は、pediatric intensive care unit (PICU) 入室後 24 時間以内に経静脈栄養を開始した群(早期経静脈栄養群: n=723)と入室 8 日以降まで経静脈栄養を開始しなかった群(晩期経静脈栄養群: n=717)で比較検討され、結果としては晩期経静脈栄養群において、ICU 滞在期間も有意に少なく、また人工呼吸期間も有意に短いというものであった。

その後行われた van Puffelen らの横断調査⁴⁾(本邦も含めた 39 か国 81 の PICU)によると、PEPaNIC trial の結果を認識している PICU は 43 施設(53%)あり、そのうち 10 施設(12%)の PICU は入室後 1 週間までは全ての入室患児において経静脈栄養を施行しない方針と返答し、また 17 (21%)の PICU は一部の入室患児を除き経静脈栄養を施行しないと返答している。

一方で Mehta は PEPaNIC trial に対して、早期経静脈栄養群での実際に投与されたエネルギー量が overfeeding に繋がっているという指摘もあるため、PEPaNIC の結果の解釈が分かれていることには注意すべきとしている⁵⁾。

そして、この研究において指摘される問題点の中で頻出するのが PEPaNIC では 2 日目から 6 日目の経静脈栄養開始について評価されておらず、複数の観察研究で示された経静脈栄養開始の中央値 3 日を考慮すると、実際の臨床に沿った研究にはなっていないという点である。

Bechard らは PEPaNIC trial から 3 年後に世界 17 か国、77 の PICU (n=1844)において栄養投与の前向き調査を行い経静脈栄養開始の中央値を入室 3 日目であると報告した⁶⁾。また先述の横断調査[4]においてもアミノ酸投与開始が最も多かったのは入室 2-4 日目であったことを示している。このように実際 PICU で最も多く行われている経静脈栄養開始時期に焦点をあてて検討がなされていないことは、今後解決すべき問題点と思われる。

PEPaNIC trial 以降、小児重症患者における経静脈栄養開始時期と ICU 管理上で重要なアウトカム(死亡率、ICU 滞在日数、人工呼吸期間など)に焦点をあてた報告がなされるようになった。Goday らは多施設の後方視的観察研究(n=2069)を行い早期経静脈栄養群において有意に高い死亡率を示した⁷⁾と報告している。一方、Ariagno らの前向き観察研究(n=95)では、早期経静脈

栄養群において weight-for-age z-score の低下が有意に少なかった、つまり体重減少が有意に抑えられたことを示している⁸⁾。

2023 年に Saleh N らは、単施設のランダム化比較試験を報告した⁹⁾。十分な経腸栄養が難しいと判断された 3 日以上 ICU に滞在した小児(生後 1 か月-16 歳)において、早期経静脈栄養群(24 時間以内に経静脈栄養開始: n=71)と晚期経静脈栄養群(入室 4 日あるいは 7 日目に経静脈栄養を開始: n=69)で、人工呼吸期間、ICU 滞在日数、新規感染症発症率などを比較した結果、早期経静脈栄養群において、有意な人工呼吸期間ならびに ICU 滞在日数の低下、新規感染症発症の低下など、早期経静脈栄養群に有利な結果を報告した。ただしこの研究に関しては対照となる患者背景が(早期)経腸栄養が可能と思われる疾患群が多くを占めている(呼吸疾患、神経疾患で全体の 6 割以上を占める)なかでの結果であることや、両群ともに予測死亡率(PRISM score)よりも高い実死亡率を示している一施設からの報告であることなど、外的妥当性には注意が必要である。

PEPaNIC trial 以降、ICU 入室後の経静脈栄養開始時期に関して集中治療に関する臨床転帰(死亡率、ICU 滞在日数、人工呼吸期間など)を検討した研究が散見されるようになった。現在のところ経静脈栄養開始時期によって与える影響はこれら研究上、一貫しておらず、この分野での実臨床に即した研究が待たれる。

4) 文献

- 1) Pollack MM, Ruttimann UE, Wiley JS. Nutritional depletions in critically ill children: associations with physiologic instability and increased quantity of care. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1985;9:309-13.
- 2) Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children--an international multicenter cohort study*. Crit Care Med 2012;40:2204-11.
- 3) Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. N Engl J Med 2016;374:1111-22.
- 4) van Puffelen E, Jacobs A, Verdoorn CJM, et al. International survey of De-implementation of initiating parenteral nutrition early in Paediatric intensive care units. BMC Health Serv Res 2019;19:379.
- 5) Mehta NM. Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. N Engl J Med 2016;374:1190-2.
- 6) Bechard LJ, Staffa SJ, Zurakowski D, et al. Time to achieve delivery of nutrition targets is associated with clinical outcomes in critically ill children. Am J Clin Nutr 2021;114:1859-67.
- 7) Goday PS, Kuhn EM, Mikhailov TA. Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Children Not Receiving Early Enteral Nutrition Is Associated With Significantly Higher Mortality. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2020;44:1096-103.
- 8) Ariagno K, Bechard L, Quinn N, et al. Timing of parenteral nutrition is associated with adequacy of nutrient delivery and anthropometry in critically ill children: A single-center study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2022;46:190-6.
- 9) Saleh NY, Aboelghar HM, Abdelaty NB, et al. Timing of parenteral nutrition initiation in critically ill children: a randomized clinical trial. Clin Exp Pediatr 2023;66:403-11.

CQ4-6: 小児重症患者の経腸栄養において、第一選択として経胃投与よりも幽門後投与をすべきか？

Answer: 小児重症患者の経腸栄養において、幽門後投与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=非常に低い)。

1) 背景

小児重症患者においては、胃蠕動障害が高率に存在し、経胃投与では十分な投与量を確保できない可能性、嘔吐や不顕性誤嚥の増加により肺炎を引き起こす可能性がある。幽門後投与によりこれらの問題の改善が期待されるが、一部の栄養素 (ビタミン B12, 微量元素, 等) の吸収不全、また、十二指腸へのカテーテル留置という追加手技に伴う合併症や手技の困難さによる経腸栄養開始の遅延が懸念され、経胃投与に対する優位性は明らかではない。よって幽門後からの経腸栄養投与を行うことの益と害を明らかにすることは臨床上重要な問題である。

2) 効果のバランス (Table 4-6-1 (EP の Table))

4 件の RCT (n=198) を用いたメタアナリシスを行った [1,2,3,4]。望ましい効果として人工呼吸器関連肺炎は 1000 人あたり 100 人減少した (95%CI: 180 人減少～286 人増加) (1 件の RCT: n=40)。嘔吐は 1000 人あたり 145 人減少した (95%CI: 283 人減少～723 人増加) (2 件の RCT: n=102)。一方、望ましくない効果として死亡率は 1000 人あたり 62 人増加した (95%CI: 33 人減少～362 人増加) (2 件の RCT: n=102)。人工呼吸期間は平均値差 6 日延長した (95%CI: 0.4 日短縮～12.4 日延長) (2 件の RCT: n=102)。入院日数は平均値差 2.9 日延長した (95%CI: 5.5 日短縮～11.3 日延長) (3 件の RCT: n=142)。経腸栄養開始までの時間は平均値差 18 時間延長した (95%CI: 15.3 時間延長～20.7 時間延長) (1 件の RCT: n=44)。誤嚥は 1000 人あたり 242 人増加した (95%CI: 219 人減少～1000 人増加) (2 件の RCT: n=106)。今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「小さい」、望ましくない効果も「小さい」とした。方向性が一致せず拮抗しており、効果のバランスは「介入も比較対象もいずれも支持しない」と判断した。

3) その他の推奨事項

一般的に栄養チューブは安価だが、幽門後に先端を誘導することは人的資源が必要であり、また留置には時間も取られ、時に X 線透視を必要とする場合は X 線被爆の負担がある。

4) 判断の要約 (Table 4-6-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

米国の SCCM and ASPEN のガイドラインでは、小児重症患者に対する経腸栄養の至適投与部位について推奨を行うには既存のデータでは不十分と記載されている⁵⁾。また欧州の ESPNIC の clinical recommendations では、ほとんどの小児重症患者に対する幽門後投与による経腸栄養は、経胃投与と同程度に安全で劣っていないため、誤嚥のリスクが高い小児重症患者や手術や処置のために頻繁な絶食が必要な小児に考慮できると記載されている⁶⁾。

6) 実施に関わる検討事項

小児では内視鏡や特殊なデバイスを使用しての留置は一般化されておらず、経鼻胃管と同様にベッドサイドでの留置が多く、成人に比べて比較的容易であり、多くの医療機関で実施可能と

考えられる。しかし、小児重症患者を見慣れていない施設においては手技の習熟度の観点から少し抵抗があると思われる。

また、今回検討された論文は、経腸栄養の投与経路の第一選択としての比較であり、経胃投与で開始した際に不耐がある症例における比較検討ではないことは留意したい。胃食道逆流や胃排泄遅延の症例における幽門後投与の有効性については、さらなる研究が必要である。

本ガイドラインでは成人と小児で推奨の方向性に違いを認めるが、我々がこの検討で集積した論文の多くは幼児以下を対象としており、今後はそれ以降の年齢の小児も含めて、さらなる知見の集積が必要と思われる。

7) 文献

- 1) Kamat P, Favaloro-Sabatier J, Rogers K, et al. Use of methylene blue spectrophotometry to detect subclinical aspiration in enterally fed intubated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:299-303.
- 2) Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA. Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest* 2004;126:872-8.
- 3) Parlar-Chun RL, Lafferty-Prather M, Gonzalez VM, et al. Randomized Trial to Compare Nasoduodenal Tube and Nasogastric Tube Feeding in Infants with Bronchiolitis on High-Flow. *J Pediatr Intensive Care*. 2022.
- 4) Sönmez Düzkaya D, Yildiz S. Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneumonia in the paediatric intensive care unit (PICU): A randomised controlled study. *Aust Crit Care* 2016;29:139-45.
- 5) Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *Pediatr Crit Care Med* 2017;18:675-715.
- 6) Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med* 2020;46:411-25.

Table 4-6-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	絶対指標 (95%CI)
							対照群	介入群		
死亡率										
102 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	⊕⊕○○ 低	4/52 (7.7%)	7/50 (14.0%)	RR 1.80 (0.57 to 5.71)	1000 人あたり 16 人少ない (33 人少ない ~ 362 人多い)
入院期間										
142 (3 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕⊕○○ 低	72	70	–	MD 2.9 日長い (5.46 日短い ~ 11.25 日長い)
人工呼吸期間										
102 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕⊕⊕○ 中	52	50	–	MD 6 日長い (0.4 日短い ~ 12.4 日長い)
人工呼吸器関連肺炎										
40 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	⊕⊕○○ 低	4/20 (20.0%)	2/20 (10.0%)	RR 0.50 (0.10 to 2.43)	1000 人あたり 100 人少ない (180 人少ない ~ 286 人多い)
誤嚥										
106 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻 ^e	非常に深刻 ^d	なし	⊕○○○ 非常に低	19/59 (32.2%)	22/47 (46.8%)	RR 1.75 (0.32 to 9.49)	1000 人あたり 242 人多い (219 人少ない ~ 1,000 人多い)
嘔吐										
102 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^d	なし	⊕○○○ 非常に低	16/52 (30.8%)	11/50 (22.0%)	RR 0.53 (0.08 to 3.35)	1000 人あたり 145 人少ない (283 人少ない ~ 723 人多い)
経腸栄養開始										
44 (1 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕⊕○○ 低	27	17	–	MD 18 日長い (15.31 日長い ~ 20.69 日長い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- a. バイアスリスクにより 1 段階ダウングレードした。
- b. 異質性が高く 1 段階ダウングレードした。
- c. 代替エンドポイントでの報告のため 1 段階ダウングレードした。
- d. 最適情報量よりも対象者が少なく, 95%CI が益と害に跨がるため 2 段階ダウングレードした。
- e. 最適情報量よりも対象者が少なく 1 段階ダウングレードした。

Table 4-6-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不 確実性または ばらつき あり	重要な不 確実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不 確実性または ばらつき はなし			
効果のバランス	比較対照 が 優れている	比較対照 が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照 の 費用対効果 が よい	比較対照 の費用対 効果がおそ らくよい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費 用対効果が おそらく よい	介入の費 用対効果が よい	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ4-7: 小児重症患者の経胃栄養投与において、持続投与よりも間欠投与を行うべきか？

Answer: 小児重症患者における経胃栄養投与方法として、経胃間欠投与をすることを弱く推奨する (GRADE 2C: エビデンスの確実性=低)。

1) 背景

経胃栄養投与は、小児重症患者においても代表的な栄養投与方法であるが、その投与方法は確立していない。エネルギー貯蔵の少ない小児は、平時から頻回の投与が必要である一方、特に乳児では胃食道逆流が生じやすく¹⁾、突発的な啼泣や処置に伴う嘔吐の懸念が大きいことに加え、間欠栄養でのタンパク質合成の促進も報告されている²⁾。これらの背景を考慮し、本臨床課題を提示した。

2) 効果のバランス (Table 4-7-1 (EP の Table))

4 件の RCT^{3,4,5,6)} (うち 1 件の二次解析⁷⁾を含む)を用いたメタアナリシスを行った。望ましい効果については、人工呼吸期間は 1.0 日減少 (95%信頼区間: 6.0 日短縮～4.0 日延長) (1 件の RCT: n=25), 感染性合併症 (1 件の RCT: n=144) は両群ともにイベントがなく、嘔吐は 1000 人あたり 5 人減少 (95%CI: 98 減少～206 人増加) (4 件の RCT: n=276), 下痢は 1000 人あたり 23 人減少 (95%CI: 212 人減少～323 人増加) (2 件の RCT: n=105), 胃内残液量増加 (5 mL/kg 以上) は 1000 人あたり 69 人減少 (95%CI: 165 人減少～76 人増加) (2 件の RCT: n=191) であった。望ましくない効果については、ICU 滞在日数は 0.6 日延長 (95%CI: 3.2 日短縮～4.4 日延長) (2 件の RCT: n=85), 目標エネルギー到達日数は 0.4 日延長 (95%CI: 1.1 日短縮～1.9 日延長) (2 件の RCT: n=206) であった。今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「小さい」、望ましくない効果が「わずか」であり、効果のバランスは「おそらく介入が優れている」と判断した。

3) その他の推奨根拠

経胃間欠投与・経胃持続投与ともに保険診療で実施可能である。必要資源量に関する直接的なエビデンスはないが、経胃間欠投与では、経胃持続投与に対し、シリンジポンプ等の医療機器の必要量が減少する可能性がある。一方で、特に乳児等の頻回投与を要する群においては、看護師の業務負荷やシリンジ等の消耗品の必要量が増加したり、医療従事者と患者の接触頻度が増加し、感染管理上の問題が生じたりする可能性がある。ただし、いずれも集中治療室において問題となる範疇ではないと考えられる。

4) 判断の要約 (Table 4-7-2)

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

米国の SCCM and ASPEN の 2017 年度ガイドラインでは該当する推奨はない⁸⁾。欧州の ESPNIC の clinical recommendations では、経胃間欠投与・経胃持続投与のどちらか一方を推奨する根拠はないと記載されている⁹⁾。

6) 実施に関わる検討事項

本 CQ で検討した研究の対象症例は呼吸器疾患が多数を占めており、循環器疾患・循環不安定な症例は少なく、そのような症例における優劣は未知である。また、本ガイドラインの成人における推奨 (CQ1-9) は、本 CQ とは逆に、重症患者の経胃栄養投与において、間欠投与よりも持

続投与を行うことを弱く推奨している。RCT の数と N の数を考慮してサブグループ解析はしていないものの、対象となった RCT の中で学童中心の RCT⁴⁾ (年齢範囲 5-17 歳)の研究では、乳児中心の RCT^{5,6)}と比較し、ICU 滞在期間や^{4,5)}、目標エネルギー到達日数について^{4,6)}間欠投与群が優れている傾向があった。乳幼児の占める割合の高い PICU の現状を鑑みれば、本推奨は妥当と考えるが、今後年齢ごとに層別化した検討が望まれる。なお、文献検索日以後に新たに 1 件の RCT¹⁰⁾が出版された。それを含めたメタアナリシスでは、死亡率(138 人減少(95%CI:229 減少～132 人増加))、人工呼吸期間(2.5 日減少(95%CI:6.2 日短縮～1.2 日延長)、胃内残液量増加(1000 人あたり 69 人減少(95%CI:165 人減少～76 人増加))のアウトカムに望ましい効果を認め、嘔吐(1000 人あたり 54 人増加(95%CI:68 減少～351 人増加)、下痢(1000 人あたり 34 人増加(95%CI:126 減少～299 人増加))のアウトカムに望ましくない効果を認めた。効果のバランスとしては、介入による益の効果は同様に、推奨の方向性は変わらないと判断している。

7) 文献

- 1) Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:569-72.
- 2) Davis TA, Fiorotto ML, Suryawan A. Bolus vs. continuous feeding to optimize anabolism in neonates. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2015;18:102-8.
- 3) Horn D, Chaboyer W. Gastric feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. Am J Crit Care 2003;12:461-8.
- 4) Fayazi S, Adineh M, Zahraei Fard S, et al. Comparing two methods of enteral nutrition in terms of their complications and the time needed to reach goal calorie in children hospitalized in ICU. Int J Pediatr 2016; 4: 2119-30.
- 5) Brown A-M, Fisher E, Forbes ML. Bolus vs Continuous Nasogastric Feeds in Mechanically Ventilated Pediatric Patients: A Pilot Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2019;43:750-8.
- 6) Brown A-M, Irving SY, Pringle C, et al. Bolus gastric feeds improve nutrition delivery to mechanically ventilated pediatric medical patients: Results of the COntinuous vs BOlus multicenter trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2022;46:1011-21.
- 7) Horn D, Chaboyer W, Schluter PJ. Gastric residual volumes in critically ill paediatric patients: a comparison of feeding regimens. Aust Crit Care 2004;17:98-100, 102-3.
- 8) Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2017;41:706-42.
- 9) Tume LN, Valla FV, Joosten K, et al. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. Intensive Care Med 2020;46:411-25.
- 10) Kumar V, Sankar J, Jana M, et al. Comparison of Protocol-Based Continuous and Intermittent Tube Feeding in Mechanically Ventilated Critically Ill Children – An Open Label Randomized Controlled Trial. Indian J Pediatr 2023.

Table 4-7-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対効果 (95% CI)	絶対指標 (95%CI)
							対照群	介入群		
ICU 滞在日数										
85 (2 RCTs)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	44	41	-	MD 0.61 日長い (3.18 日短い ~ 4.4 日長い)
人工呼吸期間										
25 (1 RCT)	非常に深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	14	11	-	MD 1 日短い (6.03 日短い ~ 4.03 日長い)
人工呼吸器関連感染症										
146 (1 RCT)	非常に深刻 ^b	深刻 ^c	深刻でない	非常に深刻 ^g	なし	⊕○○○ 非常に低	0/74 (0.0%)	0/72 (0.0%)	推定不可	推定不可
嘔吐										
276 (4 RCTs)	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^h	なし	⊕○○○ 非常に低	24/140 (17.1%)	20/136 (14.7%)	RR 0.97 (0.43 to 2.20)	1000 人あたり 5 人少ない (98 人少ない ~ 206 人多い)
下痢										
105 (2 RCTs)	深刻でない ⁱ	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^h	なし	⊕⊕○○ 低	24/52 (46.2%)	23/53 (43.4%)	RR 0.95 (0.54 to 1.70)	1000 人あたり 23 人少ない (212 人少ない ~ 323 人多い)
胃内残量										
191 (2 RCTs)	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^h	なし	⊕○○○ 非常に低	33/96 (34.4%)	26/95 (27.4%)	RR 0.80 (0.52 to 1.22)	1000 人あたり 69 人少ない (165ml 少ない ~ 76ml 多い)
目標栄養到達期間										
206 (2 RCTs)	深刻 ^a	非常に深刻 ^e	深刻でない	深刻 ⁱ	なし	⊕○○○ 非常に低	104	102	-	MD 0.38 日長い (1.14 日短い ~ 1.89 日長い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

- 0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
- a. 対象の研究が per protocol 解析がされているものがいくつか含まれているため, 1 段階ダウングレードした。
 - b. 対象の研究が per protocol 解析がされたものがほとんどであるため, 2 段階ダウングレードした。
 - c. 対象の RCT が 1 つのみであり 1 段階ダウングレードした。
 - d. 異質性が高く 1 段階ダウングレードした。
 - e. 異質性がかかなり高く 2 段階ダウングレードした。
 - f. 最適情報量よりも非常に対象者が少なく, 95%CI がかなりの害と益を跨ぐことから 2 段階ダウングレードした。
 - g. 最適情報量よりも対象者が少なく, イベント発生数が両群とも 0 であり 2 段階ダウングレードした。
 - h. 最適情報量よりも対象者が少なく, 95%CI がかなりの害と益を跨ぐことから 2 段階ダウングレードした。
 - i. 95%CI がかなりの害と益を跨ぐことから 1 段階ダウングレードした。

Table 4-7-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較 対照もいづ れも支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

CQ4-8: 人工乳投与を行う小児重症患者に高濃度人工乳投与を行うか？

Answer: 小児重症患者に対して、0.9～1.0kcal/mL 程度の高濃度人工乳の投与を弱く推奨する。

※今回採用された RCT のほとんどは先天性心疾患の術後の症例を対象としたものである

(GRADE 2D: エビデンスの確実性=非常に低い)

1) 背景

先天性心疾患患児の周術期を始めとする小児重症患者は、心不全やチアノーゼ、呼吸不全を合併し、水分制限が必要なことも多い。また、経静脈的な薬剤投与に必要な希釈液等の水分量のために、栄養投与に割ける水分量がしばしば制限される。一方で、低栄養や成長障害の頻度が高く、栄養管理において特別な配慮が必要なことが多い。特に人工乳を投与される患者においては、水分と栄養投与量が比例するため、水分制限のために十分な栄養投与を断念せざるを得ないことがある。水分制限をしつつ目標とする栄養投与量を達成するために、高濃度の人工乳 (0.9～1.0kcal/mL 程度) を使用するという治療がしばしば行われており、本 CQ で通常濃度の人工乳 (0.67～0.82kcal/mL 程度) と比較してその有効性と安全性について検討することは重要であると考えられる。

2) 効果のバランス (Table 4-8-1 (EP の Table))

7 件の RCT (n=528) を用いたメタアナリシスを行った^{1,2,3,4,5,6,7)}。望ましい効果としては、人工呼吸期間については、0.2 日短い (95%CI: 0.6 日短い～0.2 日長い) (4 件の RCT: n=371) であった。また、筋肉量変化の指標としての治療開始後の体重の年齢に対する Z スコアについては、0.61 増加 (95%CI: 0.28 増加～0.94 増加) (3 件の RCT: n=367) であった。消化管出血については、1000 人あたり 45 人減少 (95%CI: 126 人減少～130 人増加) (2 件の RCT: n=109) であった。Z スコアは年齢 (月齢) における標準偏差 (SD) を表すものであり、Z スコア 1 の違いは 1SD の違いを意味する。今回対象となっている研究の多くを占める先天性心疾患の症例は、多くがもともと Z スコア -2 前後の成長障害を有する児であり、メタアナリシスにより得られた Z スコア +0.61 という点推定値は中等度の効果と判断した。望ましくない効果としては、死亡については、1000 人あたり 25 人増加 (95%CI: 6 人減少～109 人増加) (4 件の RCT: n=417) であった。ICU 滞在日数については、0.1 日長い (95%CI: 0.7 日短い～0.9 日長い) (5 件の RCT: n=405) であった。嘔吐と下痢に関して僅かな効果を認めた。

今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「中」、望ましくない効果が「小さい」であり、「おそらく介入が優れている」と判断した。加えて、今回対象となった RCT のうち 1 件³⁾ は本邦の小児集中治療あるいは先天性心疾患に対する術後成績と比較しても非常に高い死亡率であったため、この RCT を除いた 6 件の RCT (n=461) で感度分析を行った結果、同様に望ましい効果が望ましくない効果を上回っていた。

3) その他の推奨根拠

高濃度人工乳の投与に関して、患者や家族の容認性に関するデータはない。通常と異なる濃度で人工乳を作成することは通常濃度と比較して大きな変化とは考えにくい。また、高濃度人工乳を作成するために特別な設備や技術、人員は必要なく、必要資源量の増加は無視できる範囲であると考えられ、かつ、ほとんどすべての医療施設において実行可能であると考えられる。したがって、高濃度人工乳投与の容認性は問題ないと判断した。

4) 判断の要約 (Table 4-8-2 (判断の要約))

5) 関連する他のガイドラインにおける推奨

これまでに海外を含め、同様の CQ を取り上げたガイドラインは存在しない。

6) 実施に関わる検討事項

今回検討された 7 件の RCT のうち、6 件は先天性心疾患に対する手術の周術期を対象としたものであり、残りの 1 件は急性細気管支炎の患児を対象としたものであった。これらの研究で投与されたエネルギーは、高濃度人工乳を投与された群で大半の症例が標準的な投与量を達成した一方で、通常濃度人工乳ではより多くの症例でエネルギーが不足していた。

7) 文献

- 1) Zhang H, Gu Y, Mi Y, et al. High-energy nutrition in paediatric cardiac critical care patients: a randomized controlled trial. *Nurs Crit Care* 2019;24:97-102.
- 2) Aryafar M, Mahdavi M, Shahzadi H, et al. Effect of feeding with standard or higher-density formulas on anthropometric measures in children with congenital heart defects after corrective surgery: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2022;76:1713-8.
- 3) Scheeffer VA, Ricachinevsky CP, Freitas AT, et al. Tolerability and Effects of the Use of Energy-Enriched Infant Formula After Congenital Heart Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2020;44:348-54.
- 4) Cui Y, Li L, Hu C, et al. Effects and Tolerance of Protein and Energy-Enriched Formula in Infants Following Congenital Heart Surgery: A Randomized Controlled Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2018;42:196-204.
- 5) van Waardenburg DA, de Betue CT, van Goudoever JB, et al. Critically ill infants benefit from early administration of protein and energy-enriched formula: a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2009;28:249-55.
- 6) Pillo-Blocka F, Adatia I, Sharieff W, et al. Rapid advancement to more concentrated formula in infants after surgery for congenital heart disease reduces duration of hospital stay: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 2004;145:761-6.
- 7) Chen X, Zhang M, Song Y, et al. Early high-energy feeding in infants following cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Transl Pediatr* 2021;10:2439-48.

Table 4-8-1 エビデンスプロファイル

確実性の評価							結果の要約			
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	確実性	患者数		相対指標 (95%CI)	絶対指標 (95%CI)
							対照群	介入群		
死亡率										
417 (4 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕⊕○○ 低	5/206 (2.4%)	10/211 (4.7%)	RR 2.05 (0.76 to 5.50)	1000 人あたり 25 人多い (6 人少ない～109 人多い)
ICU 滞在日数										
405 (5 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕⊕○○ 低	202	203	–	MD 0.09 日短い (0.70 日短い～0.87 日長い)
人工呼吸期間										
371 (4 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕⊕○○ 低	184	187	–	MD 0.2 日短い (0.63 日短い～0.23 日長い)
嘔吐										
469 (6 RCT)	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	5/234 (2.1%)	9/235 (3.8%)	RR 1.76 (0.66 to 4.70)	1000 人あたり 6 人多い (7 人少ない～79 人多い)
下痢										
430 (5 RCT)	非常に深刻 ^b	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	6/213 (2.8%)	14/217 (6.5%)	RR 1.64 (0.61 to 4.40)	1000 人あたり 18 人多い (11 人少ない～96 人多い)
消化管出血										
109 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	11/54 (20.4%)	9/55 (16.4%)	RR 0.78 (0.38 to 1.64)	1000 人あたり 45 人少ない (126 人少ない～130 人多い)
体重の年齢あたりに対する Z スコア										
367 (3 RCT)	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^d	なし	⊕⊕○○ 低	182	185	–	MD 0.61 多い (0.28 多い～0.94 多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

a. 報告された結果が意図された介入と選択によるものである懸念があり 1 段階ダウングレードした。

- 2 b. 報告された結果が意図された介入, アウトカム測定, 選択によるものである懸念があり 2 段階ダウングレードした。
- 3 c. 意図された介入の懸念, および欠測値があることから 1 段階ダウングレードした。
- 4 d. 95%信頼区間にかなりの益と害を含むことから 1 段階ダウングレードした。
- 5 e. 最適情報量よりも対象者数が少なく, また 95%信頼区間にかなりの益と害を含むことから 2 段階ダウングレードした。

Table 4-8-2 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそらくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較 対照もいずれ も支持し ない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加 や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

Figure 1. 重症成人患者への栄養投与の経路および方法

重症成人患者への栄養投与の経路および方法に関するガイドラインでの回答が診療フローで示されている。緑のボックスは推奨される回答、赤のボックスは推奨されない回答、白のボックスはバックグラウンドクエスチョンに対する回答を示している。

CQ, clinical question; GPS, good practice statement

Figure 2. 重症成人患者への栄養投与量と特定の栄養素

重症成人患者への栄養投与量と特定の栄養素に関するガイドラインでの回答が診療フローで示されている。緑のボックスは推奨される回答、赤のボックスは推奨されない回答、白のボックスはバックグラウンドクエスチョンに対する回答を示している。

CQ, clinical question; GPS, good practice statement; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; PP, prone position; OAM, open abdomen management

Figure 3. 小児重症患者への栄養療法

小児重症患者への栄養療法に関するガイドラインでの回答が診療フローで示されている。緑のボックスは推奨される回答、赤のボックスは推奨されない回答、白のボックスはバックグラウンドクエスチョンに対する回答を示している。

CQ, clinical question; GPS, good practice statement; FRQ, future research question

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン 2024(氏名・所属・利益相反・作成の役割一覧表)

委員・担当理事

[illegible]

山本 夏啓	横浜市立大学附属病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	重症患者におけるリハビリテーション診療ガイドライン（WG・SRメンバー）	委員	WGメンバー
野崎 歩	京都桂病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	ARDS診療ガイドライン2016（パネル会議パネリスト）	委員	
竹内 宗之	国立循環器病研究センター 集中治療科	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本集中治療医学会（理事） 日本小児集中治療研究会（理事長）	ARDS診療ガイドライン作成統括委員会（副委員長）	担当理事	

アカデミック班 (AC メンバー)

氏名	所属	経済的COI														アカデミックCOI		本委員会の役割	GL担当領域 ◎班長、○副班長
		A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	A-8	A-9	B-1	B-2	B-3	C-1	C-2	学術的COI	他GLへの関与		
山元 良	慶應義塾大学医学部救急医学	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本敗血症診療ガイドライン2024（WGメンバー）	AC班班長	
浅見 貞晴	武蔵野徳洲会病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	AC	
高谷 悠大	京都大学医学部附属病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本血栓止血学会DIC診療ガイドライン2024（WGメンバー）	AC	
山田 浩平	防衛医科大学校病院 救急部	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本敗血症診療ガイドライン2020（SRメンバー），ARDS診療ガイドライン2021（SRメンバー），日本版敗血症診療ガイドライン2024（WGメンバー），神経集中治療診療ガイドライン（SRメンバー）	AC	
松石 雄二郎	聖路加国際大学	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本版重症患者リハビリテーション診療ガイドライン2023（アカデミック班）	AC	

ワーキンググループ(WGメンバー)

[illegible]

安藝 敬生	小倉記念病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG3
太田 英仁	東京大学医学部附属病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG4
渡辺 太郎	昭和大学医学部集中治療医学講座	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG4
中西 信人	神戸大学医学部附属病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG2
大邊 寛幸	東北大学病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG2
成田 知大	静岡県立総合病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG2
竹下 淳	大阪府立病院機構大阪母子医療センター	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG4
佐川 まさの	東京女子医科大学附属足立医療センター外科	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG1
恒光 健史	兵庫県立尼崎総合医療センター	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG1
松嶋 真哉	杏林大学保健学部リハビリテーション学科理学療法学専攻	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG1
柳田 頼英	長崎大学生命医科学域（保健学系）	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG1
渡辺 伸一	岐阜保健大学 リハビリテーション学部理学療法学科	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR WG（作業班）	WG3
村田 裕康	杏林大学医学部付属病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR WG（作業班）	WG2
田口 聡久	京都大学医学部附属病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR WG（作業班）	WG1
平本 琢也	地域医療振興協会東京ベイ・浦安市川医療センター	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR WG（作業班）	WG4
小橋 大輔	前橋赤十字病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	WG	WG1

システマティックレビュー(SR)メンバー

氏名	所属	経済的COI														アカデミックCOI		本委員会 の役割	GL担当領域 ◎班長、○副
		A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	A-8	A-9	B-1	B-2	B-3	C-1	C-2	学術的COI	他GLへの関与		
井尻 篤宏	防衛医科大学校病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本版敗血症診療ガイドライン2024（SRメンバー）	SR	WG1
狩野 謙一	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	熱中症ガイドライン2024（タスクフォース）、急性腹症ガイドライン2025（改定委員）、日本版敗血症診療ガイドライン2024（アカデミック班・WG）、神経集中治療ガイドライン2024（SR班）	SR	WG1
中野 諭	埼玉県立小児医療センター	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR	WG4
菊地 斉	藤沢市民病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本版敗血症診療ガイドライン2024ガイドライン（SR班）	SR	WG4
対東 真帆子	広島大学病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本版敗血症診療ガイドライン2024（WGメンバー）	SR	WG1
丸橋 孝昭	北里大学医学部救命救急医学	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	ARDSガイドライン2021（SRメンバー）、JRCガイドライン2020（ALS作業部会員）	SR	WG1
石井 賢造	福山市民病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	ARDSガイドライン2021（SRメンバー）、JRCガイドライン2025（ALS作業部会員）	SR	WG1
立野 淳子	小倉記念病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	重症患者におけるリハビリテーションガイドライン（SR班）	SR	WG2
杉本 裕史	国立病院機構近畿中央呼吸器センター	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	ARDS診療ガイドライン2021（SRメンバー）、成人肺炎診療ガイドライン2024（SRメンバー）、日本版敗血症診療ガイドライン2024（WGメンバー）	SR	WG1
内藤 宏道	岡山大学病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本版敗血症診療ガイドライン2020（SRメンバー）、日本版外傷診療ガイドライン（委員）	SR	WG1
林 実	福井県立病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR	WG1
山内 康太	製鉄記念八幡病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR	WG2
小蔵 要司	介護医療院恵寿鳩ヶ丘	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	SR	WG2
鈴木 隆宏	聖路加国際病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	多様性に配慮した循環器診療ガイドライン（協力員）	SR	WG3
本田 勝亮	社会福祉法人聖隷福祉事業団 総合病院聖隷浜松病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	未熟児動脈管開存症治療ガイドライン（推奨決定会議パネリスト）、早産児の慢性肺疾患の予防・治療のための診療ガイドライン（作成担当・SR担当）、NICUに入院している新生児の痛みのケアガイドライン（作成委員）、ARDS診療ガイドライン2026（ワーキンググループメンバー）	SR	WG4
村田 真紀	国立病院機構京都医療センター	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	ARDS診療ガイドライン 2021（SRメンバー）	SR	WG2
岡田 和也	東京都立病院機構東京都立墨東病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	ARDS診療ガイドライン2021,（SRメンバー）	SR	WG2
喜久山 和貴	昭和大学病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	ARDS診療ガイドライン2021（SRメンバー）	SR	WG4
藤浪 好寿	加古川中央市民病院	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	日本敗血症診療ガイドライン2024（SRメンバー）	SR	WG2

[illegible]

【COI 表示基準】

COI表示基準		
経済的COI	A. 自己申告者自身の申告事項（策定するCPG内容に係る企業や営利団体とのCOI状態）	A-1 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上のものを記載）
		A-2 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）（1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載）
		A-3 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1つの特許使用料について年間100万円以上のものを記載）
		A-4 企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬（1つの企業・団体からの講演料について年間50万円以上のものを記載）
		A-5 企業や営利を目的とした団体が作成するパンフレット、座談会記事などの執筆に対して支払った原稿料（1つの企業・団体からの原稿料について年間50万円以上のものを記載）
		A-6 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費[1つの企業、団体から、医学系研究（共同研究、受託研究、治験など）に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた100万円以上のものを記載]
		A-7 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた100万円以上のものを記載）
		A-8 企業などが提供する寄附講座（実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた100万円以上のものを記載）
		A-9 その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）（1つの企業・団体から受けた年間の報酬額が5万円以上のものを記載）
	B. 申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産的利益を共有する者の申告事項	B-1 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無と報酬額（1つの企業・団体からの報酬について年間100万円以上のものを記載）
		B-2 株の保有と、その株式から得られる利益（最近1年間の本株式による利益）（1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有のものを記載）
		B-3 企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬（1つの特許使用料について年間100万円以上のものを記載）
	C. 申告者の所属する組織・部門（研究機関、病院、学部またはセンターなど）の長に関する申告事項（申告者が組織・部門の長と共同研究者、分担研究者の立場にある場合に該当する）	C-1 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費[1つの企業・団体が契約に基づいて、医学系研究（共同研究、受託研究など）に対して、当該の長が実質的に使途を決定し得る研究契約金で実際に割り当てられた年間1000万円以上のものを記載]
		C-2 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金（1つの企業・営利団体から申告者の研究に関連して提供され、所属研究機関、病院、学部またはセンター、講座の長が実質的に使途を決定し得る寄附金で実際に割り当てられた年間200万円以上のものを記載）
アカデミック COI	学術的COI	学術団体の理事・監事以上の役職
	他GLへの関与	他のガイドライン作成への関与

COI, Conflicts of Interest; CPG, Clinical Practice Guideline