

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[†]

要約：本ガイドラインは、2012年10月に発足した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が作成した。海外では重症患者を対象とした栄養管理ガイドラインが複数存在するが、本邦には存在しない。そこで、国際ガイドラインでは言及されないが本邦で行われている治療、海外では行われているが本邦には存在しない治療なども考慮し、本邦の臨床に適応した推奨を提示した。各推奨作成にあたって、既存のシステマティックレビューとメタ解析、国際ガイドラインの推奨を流用することが可能かを検討し、必要であればシステマティックレビューを行った。なお、栄養管理が生命予後を左右することから、本ガイドラインの名前に「栄養管理」ではなく「栄養療法」を用いた。本ガイドラインは本邦初の重症患者を対象とした栄養療法ガイドラインであり、臨床の現場で適切に活用されることを期待している。

委員長：小谷 穰治（兵庫医科大学救急・災害医学講座）

委員（五十音順）：

江木 盛時（神戸大学医学部附属病院麻酔科）

海塚 安郎（製鉄記念八幡病院救急・集中治療部）

亀井 有子（市立岸和田市民病院看護部）

神應 知道（北里大学医学部救命救急医学）

木下 浩作（日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野）

佐藤 格夫（京都大学医学部附属病院初期診療・救急科）

清水 孝宏（地方独立行政法人那覇市立病院看護部）

清水 義之（大阪府立母子保健総合医療センター集中治療科）

志馬 伸朗（広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急集中治療医学）

白井 邦博（兵庫医科大学救急・災害医学講座）

巽 博臣（札幌医科大学医学部集中治療医学）

西田 修（藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座）

東別府直紀（神戸市立医療センター中央市民病院麻酔科）

松田 兼一（山梨大学医学部救急集中治療医学講座）

真弓 俊彦（産業医科大学医学部救急医学講座）

オブザーバー：平澤 博之（千葉大学/東千葉メディカルセンター）

担当理事：西田 修（藤田保健衛生大学医学部麻酔・侵襲制御医学講座）

前担当理事：氏家 良人（川崎医科大学救急総合診療医学）

受付日 2015年11月9日

採択日 2015年11月24日

[†] 著者連絡先：一般社団法人日本集中治療医学会（〒113-0033 東京都文京区本郷3-32-7 東京ビル8階）

目 次

第1章 基本方針	口腔内除菌 (selective oral decontamination, SOD)
A. ガイドラインの目的	2 プレ/プロ/シンバイオティクス (pre/pro/synbiotics)
B. ガイドラインの限界	3 抗潰瘍薬
C. 今後のアップデート	4 分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids, BCAA)
D. ガイドライン使用者	5 高脂肪/低炭水化物 (high fat and low CHO) 栄養剤
E. 作成方法	6 脂肪乳剤
1 推奨の決定の方針	7 東洋医学的アプローチ
2 推奨の根拠とした論文の選択方法	G. 血糖管理
3 推奨の根拠となった論文のランク付け (エビデンスレベルの決定)	1 血糖目標値
4 推奨の決定	2 血糖コントロール
5 草案の確定	H. 経腸栄養療法中の患者管理
6 最終原稿の完成	1 胃管の位置確認
7 付記	2 胃内残量の管理
第2章 栄養管理の実際：成人	3 経腸栄養投与中の体位
A. 栄養療法の開始	4 経腸栄養の間欠投与と持続投与
1 栄養管理の必要性	5 経腸栄養投与の開放式システムと閉鎖式システム
2 栄養状態の評価	6 便失禁管理システム
3 栄養投与ルート	7 栄養チューブの口径と誤嚥
4 エネルギー消費量とエネルギー投与量	8 胃瘻の適応
5 蛋白投与量	I. 静脈栄養療法中の患者管理
B. 経腸栄養	1 中心静脈カテーテル挿入時の感染防御
1 経腸栄養の開始時期	2 中心静脈カテーテルの留置部位の選択
2 不安定な循環動態	3 静脈カテーテルの交換
3 栄養チューブの留置位置の選択と経十二指腸チューブの挿入法	第3章 栄養管理の実際：小児
4 経腸栄養の目標投与とエネルギー量	A. 栄養療法の必要性
C. 静脈栄養	1 栄養投与の必要性
1 静脈栄養の適応	B. 栄養評価
2 静脈栄養の開始時期	1 栄養評価の必要性
3 静脈栄養の目標エネルギー投与量	2 栄養評価指標の有無
4 静脈栄養の組成	C. エネルギー投与量
5 ビタミン, 微量元素, セレン, refeeding syndrome	1 栄養消費量の推定
6 静脈栄養時の投与ルート (中心静脈, 末梢静脈)	2 栄養投与量の決定
D. 経腸栄養耐性の評価	D. 三大栄養素 (多量栄養素) 摂取：炭水化物, 蛋白質, 脂質
1 腸管蠕動の確認	1 三大栄養素の投与量
2 経腸栄養耐性の評価方法	E. 栄養投与ルート
3 経腸栄養投与量の増量の方法	1 栄養投与ルートの決定
4 経腸栄養と誤嚥	2 経腸栄養の投与ルートの選択
5 下痢の発生時の対応	F. 免疫調整経腸栄養剤
E. 特殊栄養素	1 免疫調整経腸栄養剤: immunomodulating diet
1 アルギニン	G. 血糖管理
2 グルタミン	1 血糖の目標値
3 n-3系多価不飽和脂肪酸	H. 経腸栄養投与プロトコール, チーム医療
4 食物繊維 (可溶性と不溶性)	1 経腸栄養投与プロトコール, チーム医療 (NST) の意義
5 半消化態栄養剤と消化態栄養剤 (ペプチド型栄養剤)	
F. 補足的治療	
1 選択的消化管除菌 (selective digestive decontamination, SDD) および選択的	

第1章 基本方針

A. ガイドラインの目的

本邦には、広い分野の症例を対象とした日本静脈経腸栄養学会による栄養管理ガイドラインなどが存在するが、国際的には複数存在する重症患者全般をターゲットとした栄養管理ガイドラインは存在しない。そこで、以下を目的として本ガイドラインを作成した。

- ・重症患者を対象としたガイドラインを作成すること。すなわち本邦の既存の栄養管理ガイドラインとは対象が異なる。
- ・各クリニカルクエスチョンに対する推奨作成にあたって、必要であればMinds診療ガイドライン作成マニュアルを参考として、過去のエビデンスをsystematic reviewにより再評価すること。すなわち、本邦の既存の栄養管理ガイドラインとはエビデンス評価の手法が異なる。
- ・重症患者治療の臨床現場で遭遇する様々な病態において医療者に治療の選択肢とその根拠を提示し、治療方針決定の一助となること。
- ・国際ガイドラインでは言及されないが本邦で行われている治療、または言及されているが本邦には存在しない治療に言及し、本邦の臨床に適応した推奨を提示すること。
- ・栄養療法に関わる全ての医療者に利用されること。

B. ガイドラインの限界

本ガイドラインは、決して推奨している行為を実行することを要求するものではない。また本ガイドラインの使用は、アウトカムや生存の改善を保証するものではない。医学とは、経験や論理により可能性を追求する学問であり、言い換えれば不確実な予測に基づいている。また、医療の現場では学問的な観点に立った評価や判断ができない事象・事情が日常的にある。したがって、医療提供者は個々の患者の病態や背景、事情を鑑みて治療方針を決定すべきであり、本ガイドラインはその方針決定において従来のエビデンスを評価する一助となるものである。すなわち、医療提供者の判断は常にガイドラインの推奨より正当に優先される。

本ガイドラインは、今までに発表された文献のレビューやアナリシス、国内外のガイドライン、または専門家の意見や臨床現場の事情を鑑みて支持される推奨を提示している。

なお、本ガイドラインで引用した研究における「重症患者 (ICU患者)」は、多様な疾患を持つ患者である。このように明確な対象患者を特定できていないことが本ガイドラインの最大の弱点である。また、検証対象とした研究の多くは、サンプルサイズが小さい、患者の病態が不均一、病態や重症度の評価が曖昧である、患者の栄養状態の評価が欠如している、解析において統計学的なパワーに欠けるなどの問題がある。これらの事情は、推奨度の決定に反映した。

C. 今後のアップデート

今後、新しい研究結果に基づき、定期的に改訂される予定である。

D. ガイドライン使用者

医師、看護師、栄養士、薬剤師、理学療法士、臨床検査技師など、重症患者の栄養治療に関わるすべての医療者をガイドライン使用者とする。

E. 作成方法

1. 推奨の決定の方針 (Table 1E-1)

各項目ごとに日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン委員会の委員のなかから1名の担当者を決めた。各担当者は、担当領域におけるクリニカルクエスチョンを作成した。次に、Table 1E-1の如く“推奨の決定の方針”のカテゴリーを定め、各クリニカルクエスチョンが“推奨の決定の方針”のいずれのカテゴリーにあたるかを決定し、方針を決めた。この“推奨の決定の方針”における国際ガイドラインとは、2006年に欧州静脈経腸栄養学会 (ESPEN) から発表された「経腸栄養ガイドライン2006」(ESPEN-EN2006)^{1)~4)}、2009年にESPENから発表された「静脈栄養ガイドライン」(ESPEN-PN2009)^{5)~9)}、2009年に米国静脈経腸栄養学会 (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN) と米国集中治療医学会 (Society of Critical Care Medicine, SCCM) より合同で発表された「重症患者に対する栄養指示療法ガイドライン」(ASPEN/SCCM 2009)¹⁰⁾、2003年にカナダのCritical Care Nutrition グループから発表され現在もWeb上で改訂されている「人工呼吸器管理下の成人ICU患者に対する栄養ガイドライン」(Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients, CCPG)¹¹⁾、2013年に発表された「Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012」¹²⁾のNutritionが主たるものであるが、必要に応じてこれら以外の国際ガイドラ

インを参照した項目もある。参照した国際ガイドラインは解説内で言及した。

2. 推奨の根拠とした論文の選択方法

原則的に1980年1月以降2014年12月までの文献を対象にPubMed, Medline (Ovid), Cochran Database of Systematic Reviewsからキーワードを「(randomized OR randomised) AND ((acute AND (ill OR illness)) OR (critically ill) OR (ICU) OR (sepsis) OR (intensive care))」とし、系統的網羅的検索を行ったが、2015年度に発表された文献のうち重要なものも、適宜加えた。

項目ごとの論文検索の方法は、検索した文献に各クリニカルクエスチョン (CQ) のキーワードを掛け合わせたものを検索することとした。国際ガイドラインを踏襲して一致した推奨を行う場合は、そのガイドラインで引用されている論文を用いた。検索された文献の

表題, アブストラクトから項目ごとに, systematic reviewでは, 6名の委員が, それ以外では各CQ担当の1名の委員が論文を評価検討し, エビデンスレベルのランク付けを行った。

3. 推奨の根拠となった論文のランク付け (エビデンスレベルの決定) (Table 1E-2)

それぞれの論文のエビデンスレベルの評価を以下のように行った。日本医療機能評価機構 EBM医療情報事業部 (Minds) による「Minds 診療ガイドライン作成の手引き」¹³⁾を参考にし, その方法を部分的に踏襲した。

- 1) 研究デザインによる評価分類で, RCT群はA, 観察研究群はCから開始する。case series, case studyはDとする。
- 2) そのレベルを上下させる要因があるのかないのか, 上下するのであればどれくらいであるか決定

Table 1E-1 推奨の決定の方針

A)	国際ガイドラインが一致した意見を述べており, 以降にRCTおよびメタ解析が存在しない。さらに, 日本語のエビデンスが国際ガイドラインと一致する。→ ガイドラインと一致した推奨を行い, 日本語の研究結果にも言及する。
B)	国際ガイドラインが一致した意見を述べていない。→ 文献Review・構造化(日本語文献を含めて)を行う。
C)	国際ガイドラインが一致した意見を述べているが, 以降にRCTおよびメタ解析が存在する。両者の結論が一致する。さらに, 日本語のエビデンスが国際ガイドラインと一致する。→ ガイドラインと一致した推奨を行い, 最近の研究結果と日本語の研究結果にも言及する。
D)	国際ガイドラインが一致した意見を述べているが, 以降にRCTおよびメタ解析が存在する。両者の結論が一致していない。または, 日本語のエビデンスが国際ガイドラインと一致していない。→ 文献Review・構造化(日本語文献を含めて)を行う。
E-1)	国際的ガイドラインに取り上げられていないが, 関連したメタ解析が存在する(抗潰瘍薬に多い)。メタ解析以降にRCTが存在しない。→ メタ解析と一致した推奨を行い, 日本語の研究結果にも言及する。
E-2)	国際的ガイドラインに取り上げられていないが, 関連したメタ解析が存在する。メタ解析以降にRCTが存在し, 結論が同様である。→ メタ解析と一致した推奨を行い, 最近の研究結果と日本語の研究結果にも言及する。
E-3)	国際的ガイドラインに取り上げられていないが, 関連したメタ解析が存在する。メタ解析以降にRCTが存在し, 結論が異なっている。→ 文献Review・構造化(日本語文献を含めて)を行う。
F-1)	単一の国際的ガイドラインにしか取り上げられていない(小児項目: ASPENなど)。ガイドライン以降にRCTが存在しない。→ ガイドラインと一致した推奨を行い, 日本語の研究結果にも言及する。
F-2)	単一の国際的ガイドラインにしか取り上げられていない(小児項目: ASPENなど)。ガイドライン以降にRCTが存在し, 結論が同様である。→ 一部ガイドラインと一致した推奨を行い, 最近の研究結果と日本語の研究結果にも言及する。
F-3)	単一の国際的ガイドラインにしか取り上げられていない(小児項目: ASPENなど)。ガイドライン以降にRCTが存在し, 結論が異なっている。→ 文献Review・構造化(日本語文献を含めて)を行う。
G)	ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成する。→ 文献Review・構造化(日本語文献を含めて)を行う。
H)	その他
備考	<ul style="list-style-type: none"> ・ Canadian2013の扱い: 今ある国際ガイドライン (ASPEN/SCCM 2009, ESPEN on EN 2006, ESPEN on PN 2009, Canadian2013) の内容が一致してなくても最も最新のCanadian2013が近年のRCTを反映しており, その反映内容を委員が妥当と判断するならCanadian2013と同じ推奨を行うことになる。 ・ 日本語のエビデンスレベルの評価法は英文誌と同じとする。

する (+2, +1, 0, -1, -2)。評価する要因は Minds に従い、以下のような項目とした。ただし、case series, case study は、原則レベルは上げないこととした。

- 3) 2) におけるそれぞれの論文の評価をまとめて総合的に評価し、全体としてのエビデンスレベルの強さを、クオリティ A~D の4段階に決定した。4つのエビデンスレベルの強さの意味するところはおおよそ Table 1E-3 および Fig. 1E-1 のとおりである (Table 1E-3, Fig. 1E-1)。なお、エビデンスが存在しない場合は E とした (J-3, J-5 にある)。

4. 推奨の決定

3. で決定したエビデンスレベルに加えて、Table 1E-5 に示す「推奨の強さを判定する4要素」を参考にして、推奨の強さを Table 1E-4 の3通りで示した (Table 1E-4, Table 1E-5)。

Table 1E-2 評価を上下する項目

- ・評価を下げる5項目
 - ① バイアスリスク (-1, -2)
 - ② 患者特性, 病態, 介入の期間・容量・投与方法, アウトカムなどの非直接性 (-1, -2)
 - ③ 結果の非一貫性 (-1, -2)
 - ④ 結果の不精確性 (-1, -2)
 - ⑤ 出版(報告) バイアス (-1, -2)

点数の目安

- 全く問題なし 0
- 軽度の問題あり 0(解説にコメントを記載)
- 深刻な問題あり -1(解説にコメントを記載)
- 重大な問題あり -2(解説にコメントを記載)

- ・評価を上げる3項目
 - ① 関連性(効果の大きさ) (+1, +2)
 - ② 交絡因子のために効果が減少 (+1)
 - ③ 用量反応勾配 (+1)

Table 1E-3 4つのエビデンスレベルの強さの意味するところ

強さのレベル	定義
クオリティ A (高)	: 効果の推定値を強く信頼できる。
クオリティ B (中)	: 効果の推定値に中程度の信頼がある。 真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
クオリティ C (低)	: 効果の推定値に対する信頼は限定的である。 真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
クオリティ D (とても低い)	: 我々は、効果推定値がほとんど信頼できない。 真の効果は効果の推定値と実質的におおよそ異なりそうである。

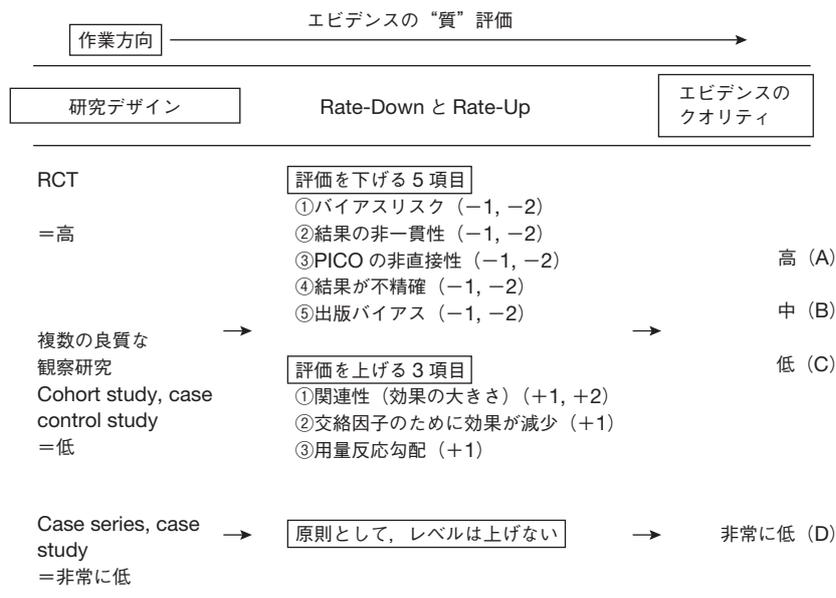


Fig. 1E-1 エビデンスの質の評価方法の模式図 (吉岡雅博先生のスライドを引用)

Table 1E-4 推奨の強さ

推奨の強さ「1」：行うことを強く推奨する，または，行わないことを強く推奨する
 推奨の強さ「2」：行うことを弱く推奨する（提案する），または，行わないことを弱く推奨する（提案する）
 推奨の強さ「Unknown field」：明確な推奨ができない

Table 1E-5 推奨の強さを判定する4要素

1. 重大なアウトカム*に関するエビデンスの質
2. 利益と不利益のバランス
3. 価値観や好み
4. コストや資源の利用

*重大なアウトカムとは、「生存，ICU滞在，コストなど，患者の利益になるアウトカム，または合併症などの不利益になるアウトカム」とした。

5. 草案の確定

原稿は各CQごとの担当者（原案の執筆者）ではない委員2名による相互査読を経て担当者が改定し，改定原案をさらに委員会で4度の全体査読を行ったうえで，委員長が最終原稿を確定した。

6. 最終原稿の完成

パブリックコメントを日本集中治療医学会ホームページ上で募集し（2015年4月1日～30日），その意見を委員会で評価し，反映させて，最終原稿を確定した。

7. 付記

- 1) 参考文献は，基本的に各clinical question (CQ) の後に記載したが，いくつかの連続するCQにまたがって同じ文献を引用する場合は，その複数のCQのあとにまとめて記載した。
- 2) 推奨の文言として用いた「推奨する」は，日本語の意味としては「提案する」である。言い換えれば，推奨は現場で医療者が行動決定する場合の参考意見であり，その通りに行わないことが誤りではない。最終的な行動決定には，医療者の判断が優先されることを明記する。

文 献

- 1) Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. Clin Nutr 2006;25:210-23.
- 2) Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. Clin Nutr 2006;25:275-84.
- 3) Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. Clin

- Nutr 2006;25:295-310.
- 4) Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. Clin Nutr 2006;25:224-44.
 - 5) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: surgery. Clin Nutr 2009;28:378-86.
 - 6) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. Clin Nutr 2009;28:401-14.
 - 7) Gianotti L, Meier R, Lobo DN, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. Clin Nutr 2009;28:428-35.
 - 8) Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. Clin Nutr 2009;28:436-44.
 - 9) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009;28:387-400.
 - 10) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, 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 2009;33:277-316.
 - 11) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003;27:355-73.
 - 12) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580-637.
 - 13) 福井次矢，山口直人監修，森實敏夫，吉田雅博，小島原典子編。Minds診療ガイドライン作成の手引き2014。東京：医学書院；2014.

第2章 栄養管理の実践：成人

A. 栄養療法の開始

1. 栄養管理の必要性

CQ1：重症患者に対して栄養管理は必要か？

A1：重症患者の病態や病期に応じた栄養管理を行うことを強く推奨する。(1D) (作成方法A)

解説：重症敗血症や広範囲熱傷、重症外傷などでは、過大侵襲による視床下部-下垂体-副腎系を主とした神経-内分泌の賦活化や、サイトカインを中心とした免疫応答によって、代謝反応や異化亢進状態が急速に進展し、重度の栄養障害をもたらす^{1)~3)}。これら急性反応は、お互いが複雑に干渉しあって増悪の原因となる。栄養障害(蛋白異化亢進)が進展すると、感染性合併症や死亡率の増加、在院期間の延長など予後を悪化させる⁴⁾。このため、原因となる病態や臓器の障害度を把握し、適切なエネルギー必要量や栄養基質を早期に投与するべきである^{5),6)}

文 献

- 1) Hasselgren PO. Catabolic response to stress and injury: implications for regulation. *World J Surg* 2000;24:1452-9.
- 2) Demling RH. Metabolic management of patients with severe burns. *World J Surg* 2000;24:673-80.
- 3) Hill AG. Metabolic response to severe injury. *Br J Surg* 1998;85:884-90.
- 4) Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, et al; Midwest Critical Care Consortium. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:261-8.
- 5) Biolo G. Position paper of the ESICM Working Group on Nutrition and Metabolism. Metabolic basis of nutrition in intensive care unit patients: ten critical questions. *Intensive Care Med* 2002;28:1512-20.
- 6) Elamin EM. Evidence-based nutritional support in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 2009;47:121-38.

2. 栄養状態の評価

CQ2：栄養評価に適した指標はあるか？

A2：栄養療法開始前にスクリーニングによる栄養障害やリスクを同定するべきだが、信頼性の高い評価指標がない。(1D) (作成方法A)

解説：栄養療法を行う際には、適切な栄養アセスメントによる栄養状態の把握が必要である。栄養不良は、入院期間の延長、合併症や死亡率を上昇させる原因であり、栄養スクリーニング(SGA)を行うことで、栄養障害やそのリスクがある患者を同定できる^{1)~5)}。血清蛋白質濃度(アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白)などの生化学検査や身体測定は、急性相反応蛋白の合成増加と血管透過性亢進による血管外漏出のため、正確な栄養状態を反映できないため、栄養評価の信頼性は高くない^{6)~8)}。また、エネルギー不足や異化亢進の程度を判定する窒素平衡測定は、適正な蛋白投与量の指標にはならない⁹⁾。このため、病歴や入院前の食事摂取や栄養状態、体重変化、併存疾患や合併症、理学所見、重症度(APACHE IIスコアやSOFAスコア)、消化管機能などを総合的に評価する必要がある。

文 献

- 1) Surgurtekin H, Surgurtekin U, Balci C, et al. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 2004;23:227-32.
- 2) Martineau J, Bauer JD, Isenring E, et al. Malnutrition determined by patient-generated subjective global assessment is associated with poor outcomes in acute stroke patients. *Clin Nutr* 2005;24:1073-7.
- 3) Atalay BG, Yagmure C, Nursal TZ, et al. Use of subjective global assessment and clinical outcomes in critically ill geriatric patients receiving nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:454-9.
- 4) Surgurtekin H, Surgurtekin U, Oner O, et al. Nutrition assessment in critically ill patients. *Nutr Clin Pract* 2008-2009;23:635-41.
- 5) Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, et al. Comparison of tools for nutritional assessment and screening at hospital admission. *Clin Nutr* 2006;25:409-17.
- 6) Martindale RG. Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:290-4.
- 7) Raguso CA. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:211-6.
- 8) Elamin EM. Evidence-based nutritional support in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 2009;47:121-38.
- 9) Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. *Am J Clin Nutr* 2003;78:906-11.

3. 栄養投与ルート

CQ3：栄養投与ルートは，経腸と経静脈のどちらを優先するべきか？

A3：経腸栄養を優先することを強く推奨する。(1A) (作成方法C)

解説：経腸栄養と静脈栄養に対する研究は，36編のRCT^{1)~36)}と6編のメタ解析^{37)~42)}がある。

死亡率は34編のRCT^{1)~3),5),7)~36)}で検討されているが，このうち32編^{2),3),5),7)~32),34)~36)}では有意差を認めなかった。Rappら¹⁾の(頭部外傷)の報告では，経腸栄養群で死亡率が有意に上昇した($P < 0.02$)が，静脈栄養群の投与熱量と蛋白量は，経腸栄養群の約2.5倍であった。また，重症急性膵炎を対象とした検討では，経腸栄養群で死亡率の有意な低下を示している($P = 0.003$)³³⁾。しかし5編のメタ解析^{37)~41)}では，死亡率

に有意差を認めなかった。一方，Simpsonら⁴²⁾のメタ解析では，静脈栄養群で有意に死亡率が低かった($OR = 0.51$; 95% CI 0.27~0.97, $P = 0.04$)が，24時間以内の早期経腸栄養との比較では有意差がなかった($OR = 1.07$; 95% CI 0.39~2.95, $P = 0.89$)と報告している。また最近，Harveyら³⁶⁾のICU患者を対象とした多施設大規模研究が報告されたが，死亡率に差はなかった(静脈栄養群：33.1% vs. 経腸栄養群：34.2%, $P = 0.57$)。今回，当委員会では，この論文を含めた36編のRCTを対象とし，すべてのRCTにintention to treat解析(ITT解析)を用いてメタ解析を行ったが，死亡率に差を認めなかった($RR = 1.03$; 95% CI 0.93~1.14, $P = 0.86$) (Fig. 2A-1, Table 2A-1)。このように死亡率では優劣はつかない。

一方で，感染症発症率は33編^{2)~15), 19)~25)}のRCT

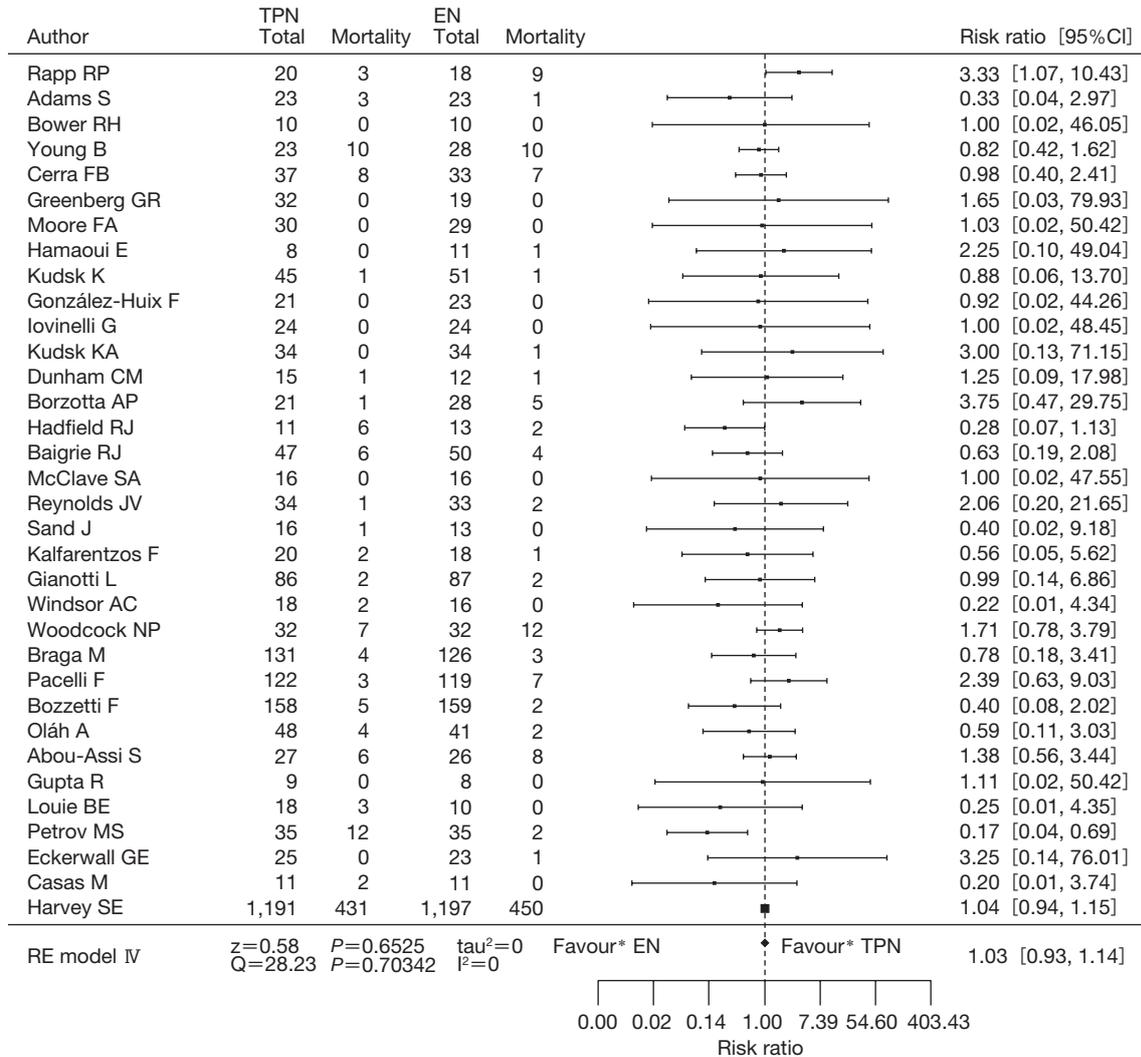


Fig. 2A-1 重症患者における静脈栄養および経腸栄養の死亡率に関するメタ解析
* : Lower mortality.
IV, inverse variance.

で検討されているが、このうちの5編^{11),12),22),28),33)}で経腸栄養群での有意な低下を認めた。さらに、6編のメタ解析^{37)~42)}でも経腸栄養群で有意な減少を認めているが、Harveyら³⁶⁾のRCTでは、感染合併平均数において差を認めなかった(静脈栄養群:0.22% vs. 経腸栄養群:0.21%, $P=0.72$)。しかし、これまでのメタ解析^{37)~42)}は検討されたRCTに違いがあったため、当委員会ではこれまで報告された33編のRCTにITT解析を用いて、Harveyら³⁶⁾の研究(CAROLIES trial)を含めたメタ解析を試みた。しかし、Harveyら³⁶⁾の研究は全感染症発症率が記載されていなかったため、筆頭著者へ連絡を試みたが返答を得られなかった。このため、Harveyら³⁶⁾の研究を含めない33編のRCTに対するメタ解析を当委員会で行ったところ、経腸栄養群で感染症発症率は有意に低率だった(RR = 0.66; 95% CI 0.56~0.78, $P<0.0001$) (Fig. 2A-2, Table

2A-1)。このように、経腸栄養が感染症発生の抑制において優位である。

その他に、人工呼吸期間は5編のRCTと1つのメタ解析^{1),2),11),22),36),40)}で検討されているが、有意差はなかった。さらに、7編のRCTと2つのメタ解析でICU在室期間^{2),6),14),19),22),28),36),37),41)}を、24編のRCTと3編のメタ解析で在院期間^{1),2),4),6),11),13),14),16),19),22)~24),26)~28),30)~32),34)~36),37),40),41)}を検討しているが、Iovinelli¹³⁾らのRCTと、Peter⁴¹⁾らのメタ解析で経腸栄養群での有意な在院期間の短縮(1.2 days, $P=0.004$)を示しているが、その他の研究では差を認めなかった。また、医療費に対する検討では、8編のRCT^{2),7),10),16),19),22),30),32)}で経腸栄養群での削減効果を認めた。

以上より、経腸栄養を行うという行為は、静脈栄養のそれに比べて最終的な転帰の改善には至らないが、感染症の抑制や病院滞在期間の短縮、医療費の面で優

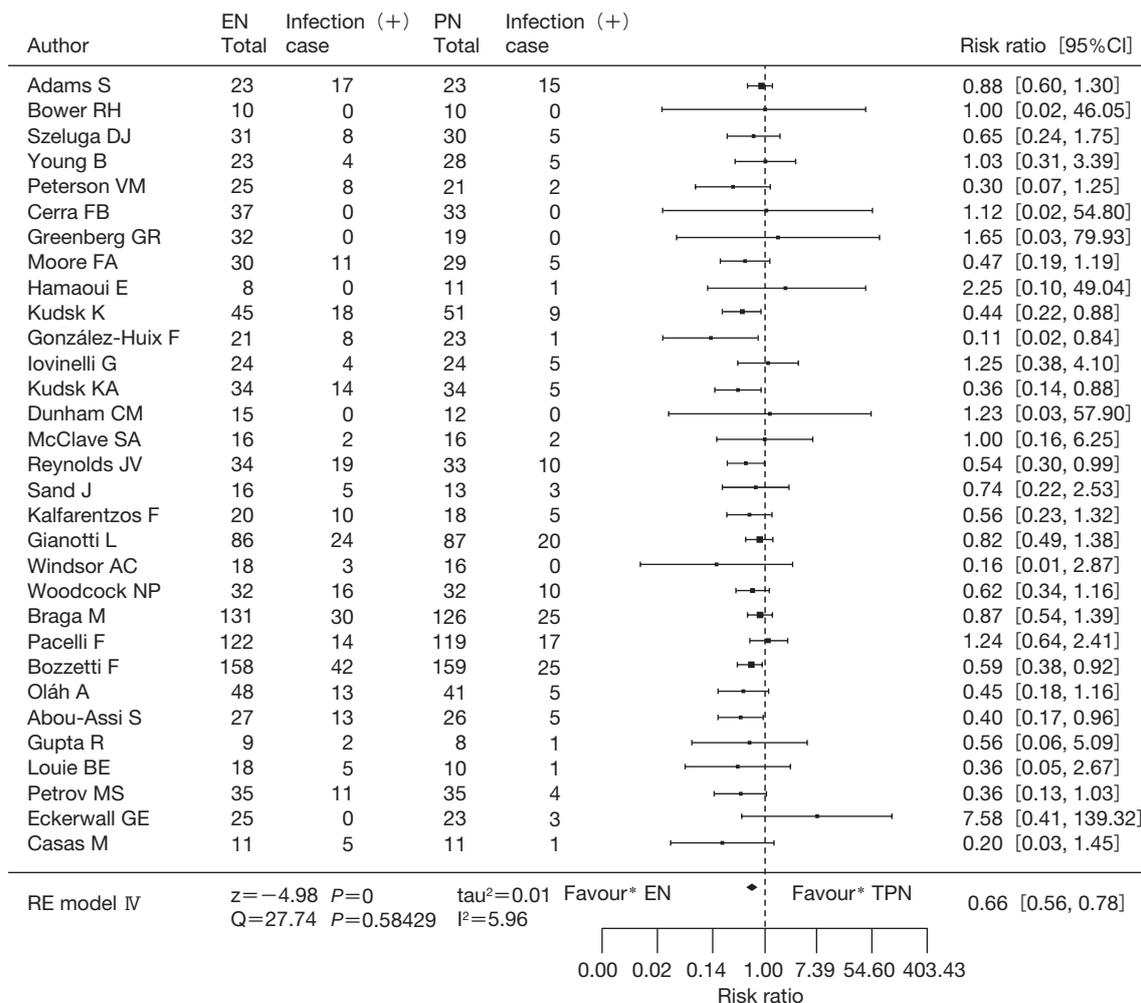


Fig. 2A-2 重症患者における静脈栄養および経腸栄養の感染症発症率に関するメタ解析

* : Lower incidence of infection.
IV, inverse variance.

Table 2A-1(1) 静脈栄養 vs. 経腸栄養の構造化抄録

Title	Author	Reference	対象, n 栄養開始日	患者群, n	院内死亡率 %(n)
The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients	Rapp RP	J Neurosurg 1983;58:906-12.	頭部外傷=38 EN: 腸管よければ直ちに TPN: 入院後48時間以内	EN=18 TPN=20	EN=50.0(9) TPN=15.0(3) P<0.02
Enteral versus parenteral nutritional support following laparotomy for trauma: a randomized prospective trial	Adams S	J Trauma 1986;26:882-91.	腹部外傷手術=46 第1病日	EN=23 TPN=23	EN=4.4(1) TPN=13.0(3)
Postoperative enteral vs parenteral nutrition: a randomized controlled trial	Bower RH	Arch Surg 1986;121:1040-5.	消化管手術=20 (上部消化管, 胆嚢手術) 第1病日	EN=10 TPN=10	EN=0 TPN=0
Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program	Szeluga DJ	Cancer Res 1987;47:3309-16.	骨髄移植=61 移植後第1病日	EN=30 (7例はEN耐性で TPNへ変更) TPN=31	
Effect of total parenteral nutrition upon intracranial pressure in severe head injury	Young B	J Neurosurg 1987;67:76-80.	頭部外傷=51 EN: 胃腸機能よければ TPN: 受傷後48時間以内	EN=28 TPN=23	EN=35.7(10) TPN=43.5(10)
Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury: attenuation of hepatic protein reprioritization	Peterson VM	Surgery 1988;104:199-207.	腹部外傷手術=59 第1病日	EN=21 TPN=25	
Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis	Cerra FB	Surgery 1988;104:727-33.	Surgical ICU=66 敗血症後に4~6日間 代謝亢進が持続	EN=33 TPN=37(ASPEN) (CCPGは4例が drop outのため, EN=31, TPN=35)	EN=21.2(7) TPN=21.6(8) (CCPGではEN= 21.2, TPN=22.9)
Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease	Greenberg GR	Gut 1988;29:1309-15.	Crohn's=51	EN=19 TPN+PPN=32	EN=0(0) TPN=0(0)
TEN versus TPN following major abdominal trauma: reduced septic morbidity	Moore FA	J Trauma 1989;29:916-23.	腹部外傷手術=59 (75例中16例は早々に除外) 術後12時間以内	EN=29 TPN=30	EN=0(0) TPN=0(0)
Enteral nutrition in the early postoperative period: a new semi-elemental formula versus total parenteral nutrition	Hamaoui E	JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990;14:501-7.	消化管手術=19 術後6時間	EN=11 TPN=8	EN=9.1(1) TPN=0(0)
Enteral versus parenteral feeding: effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma	Kudsk K	Ann Surg 1992;215:503-13.	腹部外傷手術=98	EN=51 TPN=45	EN=2.0(1) TPN=2.2(1)
Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis	González-Huix F	Am J Gastroenterol 1993;88:227-32.	潰瘍性大腸炎=44	EN=23 TPN=21	EN=0(0) TPN=0(0)

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

	感染率 %(n)	ICU滞在期間 SD or Range	在院期間 SD or Range	人工呼吸期間 SD or Range	MOF or 非感染 性合併症 %(n)	投与カロリー量・蛋白量	Cost
			EN=49.4 TPN=52.6	EN=10.3 TPN=10.4		総カロリー量 (kcal) EN=685 TPN=1,750 蛋白量 (g) EN=4.0×6.25=25 TPN=10.2×6.25=63.75	
	EN=65.2(15) TPN=73.9(17)	EN=13±11 TPN=10±10	EN=30±21 TPN=31±29	EN=12±11 TPN=10±10			EN=\$1,346/day TPN=\$3,729/day P<0.05
	EN=0 TPN=0					窒素量 (mg/kg) EN=108.11±18.17 TPN=202.54±15.27	
	EN=16.7(5) TPN=25.8(8)		EN=33±15 TPN=36±18			総カロリー量 (kcal/kg) EN=20~25 TPN=40~45 蛋白量 (g/kg) EN=0.5~1.0 TPN=1.4~1.6	EN=\$1,139/患者 TPN=\$2,575/患者
	EN=17.9(5) TPN=17.4(4)					蛋白量 (g/day) EN=51.7±5.44 TPN=85.3±5.85 P=0.002	
	EN=10(2) TPN=32(8)	EN=3.7±0.8 TPN=4.6±1.0	EN=13.2±1.6 TPN=14.6±1.9			5日目カロリー量 (kcal) EN=2,203.7±172.8 TPN=2,548.1±85.3 P=0.04 5日目窒素量 (g) EN=12.6±1.0 TPN=14.8±0.6 P=0.04	
	EN=0(0) TPN=0(0)				MOF EN=21.2(7) TPN=18.9(7) (CCPGではEN=22.6, TPN=20.0)	非蛋白カロリー量 (kcal) EN=1,684±573 TPN=2,000±20 蛋白量 (g) EN=80±26 TPN=88±20	EN=\$228±59/day TPN=\$330±61/day P<0.05
	EN=0(0) TPN=0(0)						
	EN=17.2(5) TPN=36.7(11)					5日目総カロリー量 (kcal) EN=1,847±123 TPN=2,261±60 P=0.01 5日目窒素量 (g) EN=12.4±0.8 TPN=15.4±0.4 P=0.01	
						総カロリー量の充足率 (%) EN=76.3±14.9 TPN=94.6±3.8 P<0.01	EN=\$44.36±8.50/day TPN=\$102.1±11.77/day P<0.001
	EN=17.6(9) TPN=40.0(18) P<0.05		EN=20.5±2.8 TPN=19.6±2.8	EN=2.8±0.3 TPN=3.2±1.0		非蛋白カロリー量 (kcal/kg) EN=15.7±4.2 TPN=19.1±3.3 P<0.05	
	EN=4.4(1) TPN=38.1(8) P=0.028 ASPENを踏襲				非感染性合併症 EN=0(0) TPN=9.5(2)	総カロリー量 (kcal/kg) EN=47.3(42~52) TPN=41.9(36~51) 窒素量 (g/kg) EN=0.38(0.32~0.43) TPN=0.34(0.32~0.39)	

Table 2A-1(2) 静脈栄養 vs. 経腸栄養の構造化抄録(つづき)

Title	Author	Reference	対象, n 栄養開始日	患者群, n	院内死亡率 %(n)
Nutrition support after total laryngectomy	Iovinelli G	JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993;17:445-8.	頭頸部癌手術=48 術後24時間	EN=24 TPN=24	EN=0(0) TPN=0(0)
Visceral protein response to enteral versus parenteral nutrition and sepsis in patients with trauma	Kudsk KA	Surgery 1994;116:516-23.	腹部外傷手術=68	EN=34 TPN=34	EN=2.9(1) TPN=0(0)
Gut failure-predictor of or contributor to mortality in mechanically ventilated blunt trauma patients?	Dunham CM	J Trauma 1994;37:30-4.	鈍的外傷=37 3群の比較 第1病日	EN=12 TPN=15 (EN群=12 vs. TPN群=15 vs. PN/EN群=10)	EN=8.3(1) TPN=6.7(1)
Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury	Borzotta AP	J Trauma 1994;37:459-68.	頭部外傷=59 第1病日	EN=28 TPN=21	EN=17.9(5) TPN=4.8(1)
Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill	Hadfield RJ	Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1545-8.	ICU=24	EN=13 TPN=11	EN=15.4(2) TPN=54.6(6)
Enteral versus parenteral nutrition after oesophagogastric surgery: a prospective randomized comparison	Baigrie RJ	Aust N Z J Surg 1996;66:668-70.	食道/胃手術=97 EN=第(術後)3病日 TPN=第(術後)1病日	EN=50 TPN=47	EN=8.0(4) TPN=12.8(6)
Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis	McClave SA	JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:14-20.	急性膵炎=32 入院後48時間以内	EN=16 TPN=16	EN=0(0) TPN=0(0)
Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery?	Reynolds JV	JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:196-201.	消化器癌手術=67 第1病日	EN=33 TPN=34	EN=6.1(2) TPN=2.9(1)
Enteral or parenteral feeding after total gastrectomy: prospective randomised pilot study	Sand J	Eur J Surg 1997;163:761-6.	胃癌手術=29 第2病日	EN=13 TPN=16	EN=0(0) TPN=6.3(1)
Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial	Kalfarentzos F	Br J Surg 1997;84:1665-9.	急性膵炎=38 入院後48時間以内	EN=18 TPN=20	EN=5.6(1) TPN=10.0(2)
Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms	Gianotti L	Arch Surg 1997;132:1222-30.	消化器癌手術=173 (膵頭十二指腸切除術 胃切除術) 術後6時間で開始(EN)	EN=87 TPN=86 (IMD EN=87は 除く)	EN=2.3(2) TPN=2.3(2)
Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis	Windsor AC	Gut 1998;42: 431-5.	急性膵炎=34 入院後48時間	EN=16 TPN=18	EN=0(0) TPN=11.1(2)
Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study	Woodcock NP	Nutrition 2001;17:1-12.	ICU=64 4群だが, RCTは2群	EN=32 TPN=32	EN=37.5(12) TPN=21.9(7)

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

	感染率 %(n)	ICU滞在期間 SD or Range	在院期間 SD or Range	人工呼吸期間 SD or Range	MOF or 非感染 性合併症 %(n)	投与カロリー量・蛋白量	Cost
	EN = 20.8(5) SSI+PEG wound infection TPN = 16.7(4) SSI+CRBSI		EN = 26 ± 11 TPN = 34 ± 11 <i>P</i> < 0.05		非感染性合併症 EN = 4.2(1) TPN = 8.3(2)		
	EN = 14.7(5) TPN = 41.2(14)	EN = 5.9 ± 1.5 TPN = 4.5 ± 1.4	EN = 20.8 ± 4.0 TPN = 18.5 ± 2.6				
	EN = 0(0) TPN = 0(0)				非感染性合併症 EN = 0(0) TPN = 0(0)		
	EN = 51/group TPN = 39/group		EN = 39 ± 23.1 TPN = 36.9 ± 14				EN = \$ 121,941 TPN = \$ 112,450 <i>P</i> < 0.05
	EN = 4.0(2) TPN = 21.3(10)				非感染性合併症 (生命に関わる) EN = 18.0(9) TPN = 31.9(15)		
	EN = 12.5(2) TPN = 12.5(2)	EN = 1.3 ± 0.9 TPN = 2.8 ± 1.3	EN = 9.7 ± 1.3 TPN = 11.3 ± 2.6				EN = \$ 761 ± 50.3 TPN = \$ 3,294 ± 551.9 <i>P</i> < 0.05
	EN = 30.0(10) TPN = 55.9(19)				非感染性合併症 EN = 33.3(11) TPN = 17.7(17)	総カロリー量 (kcal) EN = 1,300 ± 300 TPN = 1,800 ± 100 窒素量 (g) EN = 8 ± 3 TPN = 10 ± 1	
	EN = 23.1(3) TPN = 31.3(5)				非感染性合併症 EN = 23.1(3) TPN = 18.6(3)		
	EN = 27.8(5) TPN = 50.0(10) <i>P</i> < 0.01	EN = 11(5 ~ 21) TPN = 12(5 ~ 24)	EN = 40(25 ~ 83) TPN = 39(22 ~ 73)	EN = 15(6 ~ 16) TPN = 11(7 ~ 31)		非蛋白カロリー量 (kcal/kg) EN = 24.1 TPN = 24.5 蛋白量 (g/kg) EN = 1.43 TPN = 1.45	ENによって 約70英ポンド /dayの削減 <i>P</i> < 0.05
	EN = 23.0(20) TPN = 27.9(24)		EN = 19.2 ± 7.9 TPN = 21.6 ± 8.9				
	EN = 0(0) TPN = 16.7(3)		EN = 12.5 (9.5 ~ 14) TPN = 15.0(11 ~ 28)		MOF EN = 0(0) TPN = 27.7(5)	非蛋白カロリー量 (MJ/kg) EN = 5.02(3.25 ~ 6.02) TPN = 7.52 <i>P</i> < 0.004 窒素量 (g/day) EN = 9.24 TPN = 9.4	
	EN = 31.3(10) TPN = 50.0(16)		EN = 33.2 ± 43 TPN = 27.3 ± 18.7			総カロリー量の充足率 (%) EN = 54.1 TPN = 96.7 <i>P</i> < 0.001	

Table 2A-1(3) 静脈栄養 vs. 経腸栄養の構造化抄録(つづき)

Title	Author	Reference	対象, n 栄養開始日	患者群, n	院内死亡率 %(n)
Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition	Braga M	Crit Care Med 2001;29:242-8.	上部消化器癌手術=257 EN=術後6時間 TPN=第1病日	EN=126 TPN=131	EN=2.4(3) TPN=3.1(4)
Enteral vs parenteral nutrition after major abdominal surgery: an even match	Pacelli F	Arch Surg 2001;136:933-6.	消化器手術=241 第1病日	EN=119 TPN=122	EN=5.9(7) TPN=2.5(3)
Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial	Bozzetti F	Lancet 2001;358:1487-92.	消化器癌手術=317 第1病日	EN=159 TPN=158	EN=1.3(2) TPN=3.2(5)
Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate	Oláh A	Nutrition 2002;18:259-62.	急性膵炎=89(重症=17) 第1病日	EN=41(重症:7) TPN=48(重症:10)	EN=4.9(2) TPN=8.3(4)
Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study	Abou-Assi S	Am J Gastroenterol 2002;97: 2255-62.	急性膵炎=53(重症=26) 入院後48時間以降	EN=26(重症:13) TPN=27(重症:13)	EN=30.8(8) TPN=22.2(6)
A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II \geq 6)	Gupta R	Pancreatolgy 2003;3:406-13.	重症急性膵炎=21 EN: 診断後6時間以内 TPN: 診断後可能な限り速やかに	EN=8 TPN=9	EN=0(0) TPN=0(0)
Enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment	Louie BE	Can J Surg 2005;48:298-306.	入院後96時間以内に経口摂取不能な重症急性膵炎=28 登録後24時間以内	EN=10 TPN=18	EN=0(0) TPN=16.7(3)
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	Petrov MS	Dig Surg 2006;23:336-44.	発症72時間以内 重症急性膵炎=69 登録後24時間以内	EN=35 TPN=34	EN=5.7(2) TPN=35.3(12) P=0.003
Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study	Eckerwall GE	Ann Surg 2006;244:959-67.	急性膵炎=48(重症:22) 入院後24時間以内	EN=23(重症:8) TPN=25(重症:14)	EN=4.4(1) TPN=0(0)
Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis	Casas M	Rev Esp Enferm Dig 2007;99:264-69.	重症急性膵炎=22 入院後72時間以内	EN=11 TPN=11	EN=0(0) TPN=18.2(2)

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

	感染率 %(n)	ICU滞在期間 SD or Range	在院期間 SD or Range	人工呼吸期間 SD or Range	MOF or 非感染 性合併症 %(n)	投与カロリー量・蛋白量	Cost
	EN = 19.8 (25) TPN = 22.9 (30)		EN = 19.9 ± 8.2 TPN = 20.7 ± 8.8		非感染性合併症 EN = 35.7 (45) TPN = 40.5 (53)		EN = \$ 25/day TPN = \$ 90/day
	EN = 14.3 (17) TPN = 11.5 (14)		EN = 15.2 ± 3.6 TPN = 16.1 ± 4.5		非感染性合併症 EN = 28 (23.5) TPN = 34 (27.9)	総カロリー量 (kcal) EN = 1,650 ± 87 TPN = 1,665 ± 72.8 窒素量 (g) EN = 10.3 ± 0.2 TPN = 12.8 ± 0.1	
	EN = 15.7 (25) TPN = 26.6 (42) <i>P</i> < 0.05	EN = 5.7 ± 2.9 TPN = 10.4 ± 4.5	EN = 13.4 ± 4.1 TPN = 15.0 ± 5.6		合併症 EN = 34.0 (54) TPN = 49.4 (78) <i>P</i> < 0.01	総カロリー量 (kcal) EN = 1,656.3 TPN = 1,751.9	
	EN = 12.2 (5) TPN = 27.1 (13)				MOF EN = 4.9 (2) TPN = 10.4 (5)		
	EN = 12.9 (5) TPN = 48.2 (13) <i>P</i> = 0.08		EN = 14.2 ± 1.9 TPN = 18.4 ± 1.9		MOF EN = 26.9 (7) TPN = 29.6 (8)	総カロリー量の充足率 (%) EN = 49 TPN = 85 <i>P</i> < 0.05 蛋白量の充足率 (%) EN = 42 TPN = 85 <i>P</i> < 0.05	EN = \$ 394/患者 TPN = \$ 2,756/患者 <i>P</i> = 0.004
	EN = 12.5 (1) TPN = 22.2 (2)		EN = 7 (4 ~ 14) TPN = 10 (7 ~ 26)		MOF EN = 0 (0) TPN = 66.7 (6)		EN = 英ポンド 55 TPN = 英ポンド 297
	EN = 10.0 (1) TPN = 27.8 (5)		EN = 26.2 ± 17.4 TPN = 40.3 ± 42.4		MOF EN = 40.0 (4) TPN = 44.4 (8)	総カロリー量 (kJ/kg) EN = 89.5 ± 16.3 TPN = 76.1 ± 24.7	EN = \$ 1,375 TPN = \$ 2,608 <i>P</i> = 0.08
	Pancreatic infection EN = 20.0 (7) TPN = 45.71 (16) <i>P</i> < 0.05 Extrapancreatic infection EN = 11.4 (4) TPN = 31.4 (11) <i>P</i> < 0.05				MOF EN = 20.0 (7) TPN = 48.6 (17) <i>P</i> < 0.05		
	EN = 13.0 (3) TPN = 0 (0)		EN = 9 (7 ~ 14) TPN = 7 (6 ~ 14)		MOF EN = 4.4 (1) TPN = 4.0 (1)	総カロリー量 (kcal/kg) EN = 1,250 (1,100 ~ 1,530) TPN = 1,300 (1,230 ~ 1,530)	
	EN = 9.1 (1) TPN = 45.5 (5)		EN = 30.2 TPN = 30.7		MOF EN = 0 (0) TPN = 18.2 (2)	総カロリー量 (kcal/kg) EN = 20.09 ± 1.83 TPN = 20.8 ± 1.68 蛋白量 (g/kg) EN = 0.148 ± 0.016 TPN = 0.186 ± 0.009 <i>P</i> < 0.005	

Table 2A-1(4) 静脈栄養 vs. 経腸栄養の構造化抄録(つづき)

Title	Author	Reference	対象, n 栄養開始日	患者群, n	院内死亡率 %(n)
Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults	Harvey SE	N Engl J Med. 2014;371:1673-84.	入院後36時間以内 ICU = 2,388	EN = 1,197 TPN = 1,191	30日死亡率 EN = 34.2 (409) TPN = 33.0 (393) 院内死亡率 EN = 37.6 (450) TPN = 36.2 (431)

n, number of cases; EN, enteral nutrition; TPN total parenteral nutrition; VAP, ventilator associated pneumonia; VFD, ventilator free days; SD, standard deviation ; GRV, gastric residual volume(経腸栄養投与量を変更する閾値となる胃の残渣量); MOF, multiple organ failure; NR, not reported.

空欄は報告されていないデータである。

位性があることから、経腸栄養が施行可能である限りは経腸栄養を優先することが勧められる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Bower RH, Talamini MA, Sax HC, et al. Postoperative enteral vs parenteral nutrition. A randomized controlled trial. Arch Surg 1986;121:1040-5.
- 4) Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, et al. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. Cancer Res 1987;47:3309-16.
- 5) 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.
- 6) Peterson VM, Moore EE, Jones TN, et al. Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition after major torso injury: attenuation of hepatic protein reprioritization. Surgery 1988;104:199-207.
- 7) 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.
- 8) Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, et al. Controlled trial of bowel rest and nutritional support in the management of Crohn's disease. Gut 1988;29:1309-15.
- 9) Moore FA, Moore EE, Jones TN, et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma--reduced septic morbidity. J Trauma 1989;29:916-23.
- 10) Hamaoui E, Lefkowitz R, Olender L, et al. Enteral nutrition in the early postoperative period: a new semi-elemental formula versus total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1990;14:501-7.
- 11) 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;215:503-13.
- 12) González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1993;88:227-32.
- 13) Iovinelli G, Marsili I, Varrassi G. Nutrition support after total laryngectomy. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1993;17:445-8.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Borzotta AP, Pennings J, Papasadero B, et al. Enteral versus parenteral nutrition after severe closed head injury. J Trauma 1994;37:459-68.
- 17) Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, et al. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. Am J Respi Crit Care Med 1995;152:1545-8.
- 18) Baigrie RJ, Devitt PG, Watkin DS. Enteral versus parenteral nutrition after oesophagogastric surgery: a prospective randomized comparison. Aust N Z J Surg 1996;66:668-70.
- 19) McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral nutrition in mild acute pancreatitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:14-20.
- 20) Reynolds JV, Kanwar S, Welsh FK, et al. 1997 Harry M. Vars Research Award. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery?. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1997;21:196-201.
- 21) Sand J, Luostarinen M, Matikainen M. Enteral or parenteral feeding after total gastrectomy: prospective randomised pilot study. Eur J Surg 1997;163:761-6.
- 22) 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. British J Surg 1997;84:1665-9.
- 23) Gianotti L, Braga M, Vignali A, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional

	感染率 %(n)	ICU滞在期間 SD or Range	在院期間 SD or Range	人工呼吸期間 SD or Range	MOF or 非感染 性合併症 %(n)	投与カロリー量・蛋白量	Cost
	感染合併 / 患者 EN = 0.22 ± 0.60 TPN = 0.21 ± 0.56 肺炎 EN = 11.9(143) TPN = 11.3(135) BSI EN = 1.8(21) TPN = 2.9(27)	EN = 7.3 (3.9 ~ 14.3) TPN = 8.1 (4.0 ~ 15.8)	EN = 16(8 ~ 33) TPN = 17(8 ~ 34)	30日 Free days 人工呼吸 EN = 14.3 ± 12.2 TPN = 14.3 ± 12.1	30日 Free days 循環補助療法 EN = 18.5 ± 13.6 TPN = 18.9 ± 13.5 腎代替療法 EN = 18.8 ± 14.0 TPN = 19.1 ± 13.9	総カロリー量 (kcal/kg)/5日 EN = 74 ± 44 TPN = 89 ± 44 蛋白量 (g/kg)/5日 EN = 3 ± 2 TPN = 3 ± 2	

- support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. Arch Surg 1997;132:1222-9.
- 24) Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. Gut 1998;42:431-5.
 - 25) Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, et al. Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study. Nutrition 2001;17:1-12.
 - 26) Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. Crit Care Med 2001;29:242-8.
 - 27) Pacelli F, Bossola M, Papa V, et al. Enteral vs parenteral nutrition after major abdominal surgery: an even match. Arch Surg 2001;136:933-6.
 - 28) Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. Lancet 2001;358:1487-92.
 - 29) Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, et al. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with a lower complication rate. Nutrition 2002;18:259-62.
 - 30) Abou-Assi S, Craig K, O'Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. Am J Gastroenterol 2002;97:2255-62.
 - 31) Gupta R, Patel K, Calder PC, et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or = 6). Pancreatolgy 2003;3:406-13.
 - 32) 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.
 - 33) Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. 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.
 - 34) Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: A clinical, randomized study. Ann Surg 2006;244:959-65.
 - 35) Casas M, Mora J, Fort E, et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig 2007;99:264-9.
 - 36) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al; CALORIES Trial Investigators. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. N Engl J Med 2014;371:1673-84.
 - 37) Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. Ann Surg 1992;216:172-83.
 - 38) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. Am J Clin Nutr 2001;74:534-42.
 - 39) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee : Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003;27:355-73.
 - 40) Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. Nutrition 2004;20:843-8.
 - 41) Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. Crit Care Med 2005;33:213-20.
 - 42) Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of trials using the intention to treat principle. Intensive Care Med 2005;31:12-23.

4. エネルギー消費量とエネルギー投与量

CQ4-1: エネルギー消費量の推定はどのような方法で行うか?

A4-1: 間接熱量計での測定結果, もしくは推算式による算出に基づいて設定することを強く推奨する。

(1D) (作成方法A)

(経腸栄養は2B-CQ4を参照のこと。)

(静脈栄養は2C-CQ3を参照のこと。)

解説: 侵襲時にエネルギー消費量は上昇するが, 病態や治療介入によって代謝動態が経時的に変化するため, それに見合ったエネルギー必要量を正確に補充することは困難である。一般的には, 目標エネルギー必要量を算出する方法として, 間接熱量計による測定¹⁾や, 推算式(Harris-Benedictの式など)による計算²⁾が報告されているが, 25~30 kcal/kg/dayの簡易式を用いても良い。それぞれに長所と短所がある。

間接熱量計では酸素消費量と二酸化炭素排出量を実測するので測定時のエネルギー消費量を知ることができるが, 患者のエネルギー消費量は刻々と変化するので, ある時間における測定値はその後のエネルギー消費量と一致するとは限らない。また高濃度酸素投与下では測定値が不正確となる。

推算式によるエネルギー必要量の推測値は, 簡便で特別な機器はいらないが, 間接熱量測定の結果とは正確に一致しない, すなわち不正確であるため, 慎重に用いる必要がある^{2),3)}。特に, 本邦でよく用いられているHarris-Benedictの式は, 基礎エネルギー消費量(basal energy expenditure, BEE)にストレス係数と活動係数を乗じてエネルギー投与量を算出するが, この係数に科学的な根拠はない。さらに, 重症病態では過剰栄養になることもあり, この係数を掛けずに算出したBEEが, 推定される安静時エネルギー消費量をより正確に示すとの報告もある⁴⁾。日本人の体格を考慮しても, 過剰栄養投与とならないように注意をする必要がある。

間接熱量計の測定結果に基づいた栄養管理を評価する研究では, 2編のRCT^{5),6)}では死亡率に差はなく, Singerら⁶⁾の報告では間接熱量測定群でICU在室期間が延長している。このため, 現時点ではどちらの方法を用いてもよい。なお, 至適エネルギー投与量については2B-CQ4(経腸栄養), 2C-CQ3(静脈栄養)を参照すること。

文 献

- 1) Wooley JA. Indirect calorimetry: applications in practice. *Respir Care Clin N Am* 2006;12:619-33.
- 2) Walker RN, Heuberger RA. Predictive equations for

energy needs for the critically ill. *Respir Care* 2009;54:509-21.

- 3) Kross EK, Sena M, Schmidt K, et al. A comparison of predictive equations of energy expenditure and measured energy expenditure in critically ill patients. *J Crit Care* 2012;27:321:e5-12.
- 4) Pirat A, Tucker AM, Taylor KA, et al. Comparison of measured versus predicted energy requirements in critically ill cancer patients. *Respir Care* 2009;54:487-94.
- 5) Saffle JR, Larson CM, Sullivan J. A randomized trial of indirect calorimetry-based feedings in thermal injury. *J Trauma* 1990;30:776-82.
- 6) 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.

CQ4-2：目標エネルギー投与量をどのように設定するか？

A4-2：急性期の初期1週間は、エネルギー消費量よりも少なく投与することを弱く推奨する。(経腸栄養：2B) (静脈栄養：推奨なし, unknown field) (作成方法B)

(経腸栄養は2B-CQ4を参照のこと。)

(静脈栄養は2C-CQ3を参照のこと。)

(C. 静脈栄養の項目におけるsystematic reviewの結果を参照のこと)

解説：クオリティBのRCT¹⁾が1つある。Harris-Benedict式で算出されたエネルギー必要量の60～70%を目標とするunderfeeding群(120例)と、90～100%のtarget feeding群(120例)の単施設RCTである。underfeeding群で有意な在院死亡率の低下と、ICU滞在日数と人工呼吸期間の短縮傾向を認めた。またRCTではないコホート研究で、目標エネルギー量の33～66%投与が66～100%投与より生存率が高いことが示されている²⁾。Riceら^{3),4)}は、経腸栄養開始日から6日間のtrophic feeding群(10～20 kcal/hr)と、開始日から目標エネルギー量を投与するfullfeeding群を比較しているが、ventilator free dayや感染症合併率、死亡率など予後に差はなく、fullfeeding群で嘔吐や下痢、胃内容残量など有害事象が増加したと報告している。また、静脈栄養の研究について検討すると、TPNについてのRCTは2編^{5),6)}、hypocaloryと通常カロリーを比較しているが、hypocalory群で有意に高血糖が少なかった³⁾以外には差はなかった。しかしCasaer⁷⁾らは、ICU入室48時間以内に静脈栄養を開始して目標エネルギー量を充足する早期群と、7日以降に開始して充足する晚期群を比較しているが、晚期群で感染症発症率の低下やICU在室期間の短縮、ICU生存退室率の上昇を認めている。一方、Heideggerら⁸⁾は、目標量の60%を経腸栄養で投与できない症例を対象に、ICU入室後3日目までに静脈栄養を開始して目標エネルギー量を充足する早期群と、7日以降に開始して充足する晚期群を比較し、早期群で感染症発症率の低下やICU在室期間の短縮を認めている。Doigら⁹⁾は、経腸栄養ができない症例を対象に、目標量を充足する静脈栄養を投与するFull群と施設の標準的な投与量を投与するコントロール群を比較し、人工呼吸器装着期間の短縮、血小板減少期間の短縮、筋力低下/脂肪喪失量の減少が有意に認められ、早期に静脈栄養を開始しても予後は悪化しないことが示された。このように、これら3つの研究は、異なった結果を示しているが、対象患者、3大栄

養素の投与開始日、目標エネルギー投与量もそれぞれに異なっており、これらがその原因となった可能性がある。

以上の結果から、急性期の栄養はエネルギー消費量よりも少なく投与することが望ましいと考えられる。しかし、至適な投与量は未確定である。

なお、経腸栄養は2B-CQ4を、静脈栄養は2C-CQ3を参照のこと。

文 献

- 1) 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.
- 2) Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, et al. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest* 2003;124:297-305.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Ahrens CL, Barletta JF, Kanji S, et al. Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2005;33:2507-12.
- 6) 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.
- 7) Casaer MP. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506-17.
- 8) 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.
- 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.

5. 蛋白投与量

CQ5：蛋白投与量はどのように設定すべきか？

A5：至適蛋白投与量は不明である。(unknown field)
エネルギー投与量が目標量に達している場合は、1.2～2.0 g/(実測体重)kg/dayの蛋白が喪失していることを考慮したうえで、蛋白投与量を設定することを弱く推奨する。(1C) (作成方法F-1)

解説：ASPEN/SCCM2009に同様の推奨がある。蛋白投与量に関する論文はクオリティC^{1)～7)}が7編ある。

重症患者では、新たな蛋白合成とエネルギー産生によって蛋白異化亢進が促進され、この状態は死亡率の増加と相関する。そのため、適正な蛋白投与が必要であるが、至適必要量を示すRCTはない。このため観察研究ではあるが、BMIが30未満の症例に対する蛋白質投与量は、1.2～2.0 g/(実測体重)kg/dayが必要とされている^{1)～7)}。さらに、重症外傷や広範囲熱傷では、蛋白異化亢進状態が重症度や熱傷面積に応じて増加するため、前述よりも多くの蛋白質投与を必要とすることもある^{8),9)}。しかし、この提示された推奨量は、窒素バランスを改善させるためには、少なくとも喪失した蛋白量を考慮して1.2 g/kg/day以上が必要との概念に基づくものである³⁾。また、最近のSystematic Review¹⁰⁾でも、適正な蛋白投与量については根拠に乏しいと報告されている。

標準栄養剤の目標エネルギー量を25～30 kcal/kg/dayとすると、本邦において蛋白投与量は1.0 g/kg/day程度となり、単一の栄養剤だけで1.2 g/kg/day以上を投与することは実際的に困難である。さらに、栄養開始初期の一週間は、エネルギー消費量よりも少ないエネルギー投与量を目標とするため、蛋白も目標よりも少ない投与量となる。

以上より、喪失した蛋白量を考慮して、目標とする必要蛋白量は1～1.2 g/kg/day以上の投与を提案するが、エネルギー投与量の少ない急性期ではこれよりも少ない量となることは否めない。

文 献

- 1) Wolfe RR, Goodenough RD, Burke JF, et al. Response of protein and urea kinetics in burn patients to different levels of protein intake. *Ann Surg* 1983;197:163-71.
- 2) Shaw JH, Wildbore M, Wolfe RR. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg* 1987;205:288-94.
- 3) Larsson J, Lennmarken C, Martensson J, et al. Nitrogen requirements in severely injured patients. *Br J Surg* 1990;77:413-6.
- 4) Ishibashi N, Plank LD, Sando K, et al. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the onset of

critical illness. *Crit Care Med* 1998;26:1529-35.

- 5) Strack van Schijndel RJ, Weijs PJ, Koopmans RH, et al. Optimal nutrition during the period of mechanical ventilation decreases mortality in critically ill, long-term acute female patients: a prospective observational cohort study. *Crit Care* 2009;13:R132.
- 6) Sevette A, Smith RC, Aslani A, et al. Does growth hormone allow more efficient nitrogen sparing in postoperative patients requiring parenteral nutrition? A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2005;24:943-55.
- 7) Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD, et al. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:60-8.
- 8) Dickerson RN. Estimating energy and protein requirements of thermally injured patients: art or science?. *Nutrition* 2002;18:439-42.
- 9) Frankenfield D. Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr Clin Pract* 2006;21:430-7.
- 10) Tamura T, Yatabe T, Yokoyama M, et al. Current status of studies about optimal composition of amino acid and protein for ICU patients: systematic review. *Anaesth Intensive Care* 2014;42:806-7.

B. 経腸栄養

1. 経腸栄養の開始時期

CQ1：経腸栄養の開始時期はいつが望ましいか？

A1：重症病態に対する治療を開始した後、可及的に24時間以内、遅くとも48時間以内に経腸栄養を開始することを推奨する。(1B) (作成方法A)

解説：重症患者に対する早期経腸栄養開始により、感染性の合併症減少および死亡率低下が指摘されている。Heylandらは16のRCTを対象としたメタ解析を行い、感染症を有意に減少させることを示している¹⁾。Doigらも外傷、熱傷、肺炎、重症症例を対象とした研究のメタ解析を行い、24時間以内の早期経腸栄養開始は有意に死亡率を下げるとしている²⁾。また、ICU滞在日数、在院日数、人工呼吸期間に関しては、多数の研究で報告されており、改善した報告³⁾もあるが、近年のメタ解析では投与開始時期による差はない^{1),4)}。

生命予後、感染症発症低減の理論的背景としては、重症患者では腸管の透過性が亢進することが知られており、全身の炎症反応から生じると考えられ⁵⁾、この腸管透過性亢進と感染症の重症度は比例する⁶⁾。早期経腸栄養により感染症が減少し、その効果は重症度が高い患者においてより大きいと考えられている^{3),7)}。また、早期経腸を行った群では重症患者で見られる吸収能の低下が改善することが示されており⁸⁾、消化管機能を保つことが示唆されている。

ただ、これまでの研究は小規模なものが多く、質が低いものが多いため、バイアスの危険が低い研究のみで検討すると、早期経腸栄養の生命予後改善効果がない⁴⁾ことが指摘されていることは留意するべきである。

早期経腸栄養開始の時間枠に関しては、入室24時間以内の開始がより有効な可能性がある。入室後EN開始時間を6時間以内、もしくは24時間以降とした比較研究では、6時間以内のEN開始群にて肺炎減少を認め、胃残渣が閾値にかかりにくかった⁹⁾。入室後37時間でENを開始した群では腸管透過性亢進が生じるが、4.4時間で開始した群では見られなかった。ただし予後に差はなかった¹⁰⁾。72時間未満でENを開始した群と、胃静止が収まってからENを開始した群との比較では特に予後などに差がなく、72時間では早期ENの効果は認められなかった¹¹⁾。

また、48時間以内に栄養投与を開始した群では、それ以降と比して予後が改善したことを示したコホート研究がある^{7),8)}。特にアパッチスコアが25以上の群

で予後が改善した研究⁷⁾もあり、重症群において早期経腸栄養は予後改善につながると考えられる。24時間未満とそれ以降、および48時間未満とそれ以降の経腸栄養開始群でそれぞれ比較検討したが両比較とも結果は変わらなかった⁸⁾。これらから24時間以内でより効果が高い可能性があるが、48時間以内の開始を早期と考える場合が多い。以上より、ICU入室24～48時間以内に経腸栄養を開始することを推奨する。

文 献

- 1) Early vs. Delayed Nutrient Intake. Canadian Clinical Practice Guideline [serial on the Internet] 2015 Jun [cited on march 2013]. Available from: <http://www.criticalcare-nutrition.com/docs/cpgs2012/2.0.pdf>
- 2) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients requiring intensive care: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury* 2011;42:50-6.
- 3) 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.
- 4) Koretz RL, Lipman TO. The presence and effect of bias in trials of early enteral nutrition in critical care. *Clin Nutr* 2014;33:240-5.
- 5) Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, et al. Systemic inflammation increases intestinal permeability during experimental human endotoxemia. *Shock* 2009;32:374-8.
- 6) Ziegler TR, Smith RJ, O'Dwyer ST, et al. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* 1988;123:1313-9.
- 7) Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early Enteral Nutrition and Outcomes of Critically Ill Patients Treated With Vasopressors and Mechanical Ventilation. *Am J Crit Care* 2010;19:261-8.
- 8) Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of Early Enteral Feeding on the Outcome of Critically Ill Mechanically Ventilated Medical Patients. *Chest* 2006;129:960-7.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:145-9.

2. 不安定な循環動態

CQ2-1：不安定な循環動態での経腸栄養は可能か？

A2-1：高容量の昇圧薬投与、大量輸液、大量輸血が必要な場合など、循環動態不安定な患者に対しては、蘇生されて血行動態が安定するまでは経腸栄養の開始を控えることを弱く推奨する。(2C) (作成方法F-1)

解説：本研究に参考のできるRCTはない。

Khalidらの前向き観察研究¹⁾では、重症患者において早期経腸栄養の施行と生存に関連があり、カテコラミン投与が多い症例群においてよりその関連が強かった。また、カテコラミン投与中の症例でも7割はEN投与可能²⁾であり、ショック患者におけるEN投与は非ショック症例に比して胃残量は大きいものの投与量に差は見られなかった報告³⁾がある。他にもカテコラミン使用中の症例の40%で経腸栄養によって目標投与量を達成したという報告⁴⁾があり、また栄養素の腸管からの吸収も可能であると考えられている⁵⁾。

以上より、カテコラミン使用中の症例への経腸栄養投与は推奨できる。ただ、血圧が安定し、輸液、輸血の大量投与が終了している、カテコラミンの増量の必要がなくなったなど、蘇生が終了していることが必要と考えられる。ASPEN/SCCMガイドライン⁶⁾では大量カテコラミン投与中、大量輸液中は循環動態が安定するまではEN開始を避けることを推奨しており、平均血圧60 mmHgが目安とされている。SEMICYUC-SENPE⁷⁾ではIABP使用中など深刻な循環動態ではICU入室後24～48時間経過の上、ENを開始するとされているがいずれにしても根拠としてRCTがあるわけではなく、エキスパートオピニオンである。

また、低酸素状態の栄養投与の安全性などは未確定である。ARDS (acute respiratory distress syndrome) 患者における栄養投与の多寡⁸⁾が生命予後に影響しなかった報告もあるが、目標栄養投与量の55%程度を投与された群は85%投与群よりも生命予後が改善した報告⁹⁾もあり、明確な推奨はできない(ただし後者の研究において、経腸栄養のみ投与された群は全症例の約半分であるため、純粋な経腸栄養のみ投与での予後に対する研究ではない)。

文 献

- 1) Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early Enteral Nutrition and Outcomes of Critically Ill Patients Treated With Vasopressors and Mechanical Ventilation. *Am J Crit Care* 2010;19:261-8.
- 2) Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. *JPEN J Parenter*

Enter Nutr 2013;37:641-51.

- 3) Rai SS, O'Connor SN, Lange K, et al. Enteral nutrition for patients in septic shock: a retrospective cohort study. *Crit Care Resusc* 2010;12:177-81.
- 4) Berger MM, Revelly JP, Cayeux MC, et al. Enteral nutrition in critically ill patients with severe hemodynamic failure after cardiopulmonary bypass. *Clin Nutr* 2005;24:124-32.
- 5) Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH, et al. Intestinal absorption in patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000;28:2217-23.
- 6) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, 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 Enter Nutr* 2009;33:277-316.
- 7) Jiménez Jiménez FJ, Cervera Montes M, Blesa Malpica AL; Metabolism and Nutrition Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: cardiac patient. *Nutr Hosp* 2011;26 Suppl 2:76-80.
- 8) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN trial. *JAMA* 2012;307:795-803.
- 9) Braunschweig CA, Sheean PM, Peterson SJ, et al. Intensive nutrition in acute lung injury: a clinical trial (INTACT). *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2015;39:13-20.

Q2-2：循環不全時の経腸栄養投与時の注意点は何か？

A2-2：投与する場合は、栄養投与中のショックあるいは非閉塞性腸管壊死などの発症に留意し、その徴候を認めた場合には経腸栄養を中断することを強く推奨する。(1D) (作成方法F-1)

解説：本項目も参考になるRCTは存在せず、ASPEN/SCCMガイドラインのみで言及されているが、栄養投与後の非閉塞性腸管壊死の58～80%にも達する¹⁾²⁾死亡率の高さゆえに、強い推奨としている。

重症患者では非閉塞性腸管虚血および非閉塞性腸管壊死を発症することがあり、経腸栄養の施行によりリスクが上昇する可能性がある。細心の注意を払って経腸栄養を行うべきである。また、輸液やカテコラミンの増量が必要になるなど、蘇生が必要な状態に陥った場合は経腸栄養を減量ないしは中止することを考慮するべきであろう。

循環動態が不安定な症例では腸管血流が低下している。その状態で経腸栄養が投与された場合に消化管での酸素消費量の増大³⁾を生じ、腸管血流は増加する。しかし低心拍出量や血行障害下では需要に見合う腸管血流の増加が難しく、結果として血圧低下の他、腸管虚血、壊死を引き起こすことがある。腸管虚血の死亡率は非常に高く、観察研究でのICU死亡率は58%～80%という報告もある¹⁾²⁾。ただ、虚血性腸炎を発症した症例のうち60%はカテコラミンを使用しておらず血圧も正常であった報告⁴⁾もあり、発症予測は非常に難しい。カテコラミンによる腸管血流への影響は明確ではない⁵⁾⁶⁾が、一般的にはカテコラミンは容量依存性に腸管血流を減ずると考えられる³⁾⁷⁾。腸管虚血発症リスク上昇につながるカテコラミンの閾値や、また安全な経腸栄養投与量の閾値などは不明であるため、循環不全の状態での経腸栄養は10～20 ml/hr程度の低容量持続投与にて開始し、状態を見ながら漸増することが望ましいと考えられる。

発症のリスクファクターについては以下のことが考えられている。症例検討から、幽門後栄養をカテコラミン投与中の重症患者に投与した場合、腸管虚血の発症率は0.29～1.14%^{8)～12)}とされ、経胃栄養よりも高い発症率と考えられる。しかしながら、経胃栄養が約95%をしめる報告では腸管穿孔は0.9%と報告¹³⁾されており、同報告では腸管穿孔に至った3例は全て経胃栄養であるため、経胃栄養でも腸管虚血の可能性あることを銘記するべきである。また術後、外傷、熱傷の症例がハイリスクと考えられる^{2)8)～11)}。

高浸透圧もしくは食物繊維が豊富な栄養剤は消化管

への血流をさらに増加させると考えられており⁵⁾¹⁴⁾、よりリスクが上昇する可能性があるが、その裏付けとなるRCTは存在しない。

腸管虚血の症状には、経腸栄養投与開始後の血圧低下、腹部膨満、胃残上昇、胃管からの逆流増加、便減少、腸管蠕動減少、代謝性アシドーシス増加などがあり、それらが生じた場合は腸管虚血を疑い、精査する必要がある¹⁵⁾が、腸管虚血症例の20～30%は画像診断にて有意な所見を認めないとの指摘¹⁶⁾があり、診断は非常に難しいと考えられ、重症症例での経腸栄養では常に注意を払う必要がある。

文 献

- 1) Park WM, Glociczki P, Cherry KJ Jr, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: factors associated with survival. *J Vasc Surg* 2002;35:445-52.
- 2) Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Med* 2015;41:667-76.
- 3) Kazamias P, Kotzampassi K, Koufogiannis, et al. Influence of enteral nutrition-induced splanchnic hyperemia on the septic origin of splanchnic ischemia. *W J Surg* 1998;22:6-11.
- 4) Marvin RG, McKinley BA, McQuiggan M, et al. Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill trauma patients receiving enteral nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection. *Am J Surg* 2000;179:7-12.
- 5) Krejci V, Hildebrand L, Sigurdsson G. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:1456-63.
- 6) Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle D, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:399-404.
- 7) De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best?. *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.
- 8) Munshi IA, Steingrub JS, Wolpert L. Small bowel necrosis associated with early postoperative jejunal tube feeding in a trauma patient. *J Trauma* 2000;49:163-5.
- 9) Schloerb PR, Wood JG, Casillan AJ, et al. Bowel necrosis caused by water in jejunal feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:27-9.
- 10) Messiner R, Griffen M, Crass R. Small bowel necrosis related to enteral nutrition after duodenal surgery. *Am Surg* 2005;71:993-5.
- 11) Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: A complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg* 2006;141:701-4.
- 12) Spalding DR, Behranwala KA, Straker P, et al. Non-occlusive small bowel necrosis in association with feeding jejunostomy after elective upper gastrointestinal surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:477-82.
- 13) Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and safety of enteral nutrition in critically ill patients receiving intravenous vasopressor therapy. *JPEN J Parenter Enteral*

Nutr 2013;37:641-51.

- 14) Siregar H, Chou CC. Relative contribution of fat, protein, carbohydrate and ethanol to intestinal hyperemia. *Am J Physiol* 1982;242:G27.
- 15) McClave SA, Chang WK. Feeding the hypotensive patients: does enteral feeding precipitate or protect against ischemic bowel?. *Nutr Clin Pract* 2003;18:279-84.
- 16) Lee MJ, Sperry JL, Rosengart MR. Evaluating for acute mesenteric ischemia in critically ill patients: diagnostic peritoneal lavage is associated with reduced operative intervention and mortality. *J Trauma Acute Care Surg* 2014;77:441-7.

3. 栄養チューブの留置位置の選択と経十二指腸チューブの挿入法

CQ3-1：経腸栄養施行の際、経胃投与よりも、十二指腸以遠から投与されるべきか？

A3-1：誤嚥のリスクがある症例では幽門後からの経腸栄養を考慮することを弱く推奨する。(2C) (作成方法A) (2D-CQ4を参照のこと)

解説：幽門後投与による利益に関しては、臨床データでは多様な結果^{1)~4)}を呈しており、Dhaliwal⁵⁾ら、またZhang⁶⁾ら、Jiyong⁷⁾らおよびAlhazzani⁸⁾らによるそれぞれのメタ解析では、十二指腸以遠からの投与により肺炎の減少、もしくは栄養投与量の増大を認めている。ただ、死亡率には影響しない。本委員会でもメタ解析を行ったが、死亡率には差はなく (OR = 1.04, 95% CI 0.86 ~ 1.26, $I^2 = 0\%$, $P = 0.67$), 肺炎の発症は幽門後栄養にて有意に減少した。(OR = 0.71, 95% CI 0.58 ~ 0.86, $I^2 = 0\%$, $P < 0.01$) (Fig. 2B-1, Fig. 2B-2, Table 2B-1)

これらの結果から、十二指腸以遠への栄養チューブ留置に習熟した施設では幽門後栄養が推奨されるが、十二指腸チューブ挿入にこだわると経腸栄養開始が遅れることが指摘されており¹⁾, 幽門後投与よりENの早期開始を優先することを考慮すべきである。

重症度による十二指腸栄養の影響の違いを指摘した研究もあるが⁹⁾, 結果は一様でない。以上より、現状では明確な基準を示すことは難しいが、誤嚥リスクとなり得る鎮静中、筋弛緩薬使用中などの重症患者や頭部挙上ができない患者で胃残量が多い場合など、誤嚥の危険が増大する症例群においては幽門後からの栄養投与を考慮することを弱く推奨する。

文 献

- 1) Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med* 2012;40:2342-8.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 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) Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, et al. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutr Clin Pract* 2014;29:29-43.

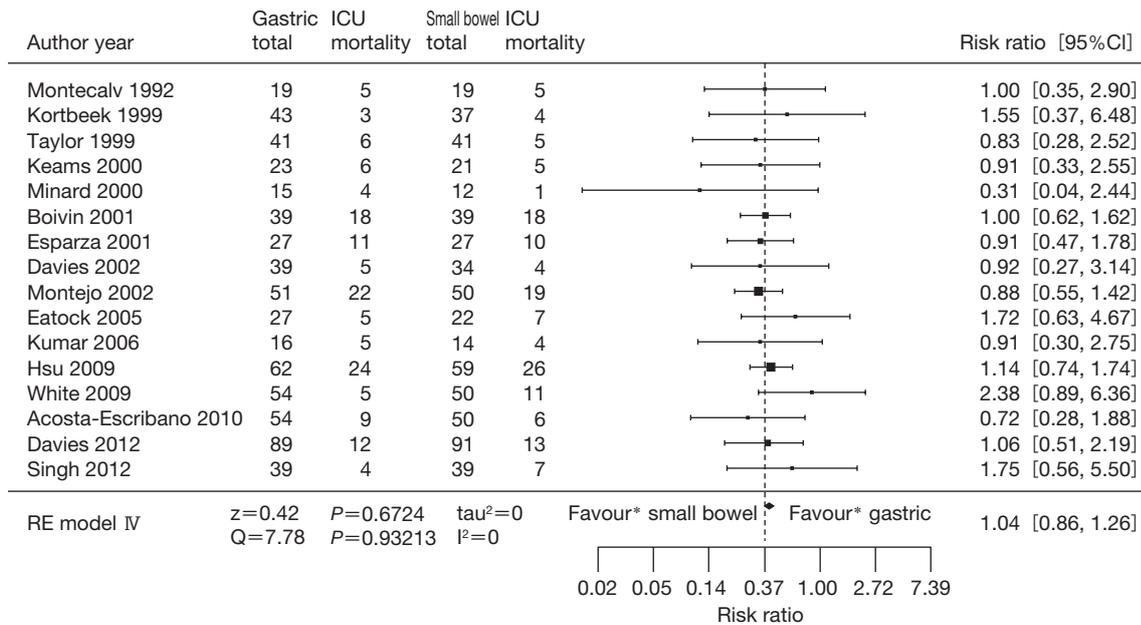


Fig. 2B-1 重症患者における小腸内栄養投与および胃内栄養投与の死亡率に関するメタ解析
* : Lower mortality.
IV, inverse variance.

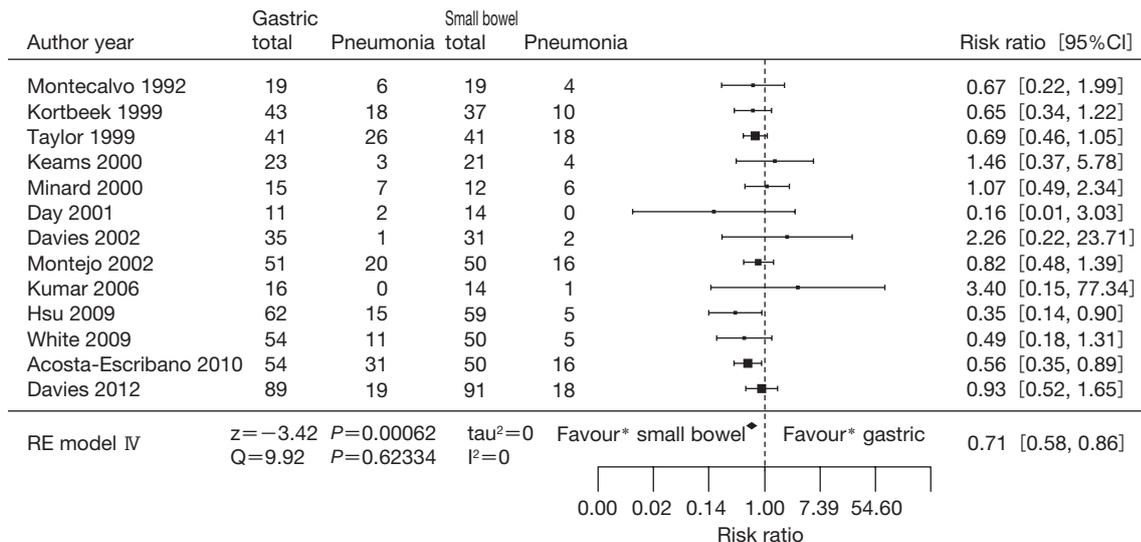


Fig. 2B-2 重症患者における小腸内栄養投与および胃内栄養投与の肺炎発生率に関するメタ解析
* : Lower incidence of pneumonia.
IV, inverse variance.

- 6) Zhang Z, Xu X, Ding J, et al. Comparison of postpyloric tube feeding and gastric tube feeding in intensive care unit patients: a meta-analysis. *Nutr Clin Pract* 2013;28:371-80.
- 7) Jiyong J, Tiancha H, Huiqin W, et al. Effect of gastric versus post-pyloric feeding on the incidence of pneumonia in critically ill patients: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analysis. *Clin Nutr* 2013;32:8-15.
- 8) Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill

patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2013;17:R127.

- 9) 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.

Table 2B-1(1) 栄養チューブの先端：幽門輪前後の構造化抄録

Title	Author	Reference	患者背景	比較群	ICU死亡率	肺炎発症率
Nutritional outcome and pneumonia in critical care patients randomized to gastric versus jejunal tube feedings. The Critical Care Research Team.	Montecalvo MA, Steger KA, Farber HW, et al.	Crit Care Med 1992;20:1377-87.	Medical ICU/Surgical ICU 人工呼吸患者 APACHE II = 23 (mean) 2 ICUs	幽門後 (n = 19)	5/19(26%)	4/19(21%)
				経胃 (n = 19)	5/19(26%)	6/19(32%)
Duodenal versus gastric feeding in ventilated blunt trauma patients: a randomized controlled trial.	Kortbeek JB, Haigh PI, Doig C.	Trauma 1999;46:992-6, discussion 996-8.	外傷 Injury Severity Score16以上 人工呼吸が2日を越える 2 ICUs 平均 APACHE II = 18	幽門後 (n = 37)	4/37(11%)	10/3(27%)
				経胃 (n = 43)	3/43(7%)	18/4(42%)
Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury.	Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al.	Crit Care Med 1999;27:2525-31	頭部外傷で10歳を越える	幽門後 (n = 41)	5/41(12%) (6ヶ月後)	18/4(44%)
				経胃 (n = 41)	6/41(15%) (6ヶ月後)	26/4(63%)
The incidence of ventilator-associated pneumonia and success in nutrient delivery with gastric versus small intestinal feeding: a randomized clinical trial.	Kearns PJ, Chin D, Mueller L, et al.	Crit Care Med 2000;28:1742-6.	Medical ICU 人工呼吸を必要としている症例 平均 APACHE II = 21	幽門後 (n = 21)	5/21(24%)	4/21(19%)
				経胃 (n = 23)	6/23(26%)	3/23(13%)
Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries.	Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al.	JPEN J Parenter Enteral Nutr 2000;24:145-9.	外傷 GCS 3 ~ 10	幽門後 (n = 12)	1/12(8%)	6/12(50%)
				経胃 (n = 15)	4/15(27%)	7/15(47%)
Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill.	Boivin MA, Levy H	Crit Care Med 2001;29:1916-9.	Medical ICU/Surgical ICU/neuro ICU 重症患者 平均 APACHE II = 16.5	幽門後 (n = 40)	18/39(46%)	NR
				経胃 (n = 40)	18/39(46%)	
Equal aspiration rates in gastrically and transpylorically fed critically ill patients.	Esparza J, Boivin MA, Hartshorne MF, et al.	Intensive Care Med 2001;27:660-4.	Medical ICU 人工呼吸症例 = 98% 平均 APACHE II = 16	幽門後 (n = 27)	10/27(37%)	NR
				経胃 (n = 27)	11/27(41%)	
Gastric versus duodenal feeding in patients with neurological disease: a pilot study.	Day L, Stotts NA, Frankfurt A, et al.	J Neurosci Nurs 2001;33:148-9, 155-9.	Neurological ICU 72時間以上栄養療法が必要と判断された症例 平均 APACHE II = 48	幽門後 (n = 13)	NR	0/14(0%)
				経胃 (n = 11)	NR	2/11(18%)

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

ICU在室日数 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	在院日数 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	人工呼吸日数 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	栄養投与に関する結果			合併症
11.7 ± 8.2	NR	10.2 ± 7.1	エネルギー充足率 61.0 ± 17.0%			消化管出血 7/19(37%) 下痢 12/19(63%) 嘔吐 3/19(16%)
12.3 ± 10.8		11.4 ± 10.8	エネルギー充足率 46.9 ± 25.9%			消化管出血 6/19(32%) 下痢 9/19(47%) 嘔吐 3/19(16%)
中央値(範囲) 10(3~24)	中央値(範囲) 30(6~47)	中央値(範囲) 9(2~13)	目標到達時間 34.0 ± 7.1 hr			NR
中央値(範囲) 7(3~32)	中央値(範囲) 25(9~88)	中央値(範囲) 5(3~15)	目標到達時間 43.8 ± 22.6 hr			
NR	在院日数30 (20~100日在院した症例各群20例での検討)	NR	エネルギー充足率 59.2%	窒素投与充足率 68.7%		合併症37% 全感染症61%
	在院日数46 (20~100日在院した症例各群20例での検討)		エネルギー充足率 36.8%	窒素投与充足率 37.9%		合併症61% 全感染症85%
17 ± 2	39 ± 10	NR	エネルギー充足率 69 ± 7%	平均エネルギー投与量(kcal/day) 18 ± 1	平均蛋白投与量 g/kg/day 0.7 ± 0.1	下痢3日
16 ± 2	43 ± 11		エネルギー充足率 47 ± 7%	平均エネルギー投与量(kcal/day) 12 ± 2	平均蛋白投与量 g/kg/day 0.4 ± 0.1	下痢2日
18.5 ± 8.8	30 ± 14.7	15.1 ± 7.5	5日以上目標の50%以上栄養投与できた症例 10/12(83%)	目標到達時間(hr) 33 ± 15	平均エネルギー投与量(kcal/day) 1509 ± 45	NR
11.3 ± 6.1	21.3 ± 14.7	10.4 ± 6.1	5日以上目標の50%以上栄養投与できた症例 7/15(47%)	目標到達時間(hr) 84 ± 41	平均エネルギー投与量(kcal/day) 1174 ± 425	
NR				目標到達時間 33 時間	NR	
				目標到達時間 32 時間		
NR				エネルギー充足率66%	NR	
				エネルギー充足率64%		
NR				栄養チューブ入れ替えが16症例で必要であった。		下痢7/14(50%)
				栄養チューブ入れ替えが9症例で必要であった。		下痢5/11(45%)

Table 2B-1(2) 栄養チューブの先端：幽門輪前後の構造化抄録(つづき)

Title	Author	Reference	患者背景	比較群	ICU死亡率	肺炎発症率
Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial.	Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, et al.	Crit Care Med 2001;29:1495-501.	成人 ICU 72 時間以上人工呼吸が必要と推定された症例 平均年齢59 平均 APACHE II = 22	幽門後 (n = 12)	NR	
				経胃 (n = 21)		
Randomized comparison of nasojunal and nasogastric feeding in critically ill patients.	Davies AR, Froome PR, French CJ, et al.	Crit Care Med 2002;30:586-90.	Medical ICU/Surgical ICU 成人重症症例 人工呼吸症例 = 90% 平均 APACHE II = 20	幽門後 (n = 34)	4/34(12%)	2/31(6%)
				経胃 (n = 39)	5/39(13%)	1/35(3%)
Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients.	Montejo JC, Grau T, Acosta J, et al.	Crit Care Med 2002;30:796-800.	平均 APACHE II = 18 5日を越えて栄養療法が必要な症例	幽門後 (n = 50)	19/50(38%)	16/5(32%)
				経胃 (n = 51)	22/51(43%)	20/5(39%)
Gastric versus small-bowel tube feeding in the intensive care unit: a prospective comparison of efficacy.	Neumann DA, DeLegge MH	Crit Care Med 2002;30:1436-8.	Medical ICU 成人重症症例 5日を越えて栄養療法が必要な症例 APACHE II score: 不明	幽門後 (n = 30)	NR	
				経胃 (n = 30)		
Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial.	Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA, et al.	Chest 2004;126:872.	Pediatric, mixed ICU 人工呼吸症例 (PRISM score 8.2)	幽門後 (n = 30)	NR	
				経胃 (n = 32)		
A randomized study of early nasogastric versus nasojunal feeding in severe acute pancreatitis.	Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al.	Am J Gastroenterol 2005;100:432-39.	成人急性膵炎症例年齢中央値60 APACHE II (中央値) = 11 人工呼吸症例 15(31%) ICU 症例 15(31%)	幽門後 (n = 22)	7/22(31.8%)	NR
				経胃 (n = 27)	5/27(18.5%)	
Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojunal and nasogastric routes.	Kumar A, Singh N, Prakash S, et al.	J Clin Gastroenterol 2006;40:431-4.	急性膵炎, 平均年齢40 平均 APACHE II = 10 呼吸不全 19(63%)	幽門後 (n = 14)	4/14(27%)	1/14(6.7%)
				経胃 (n = 16)	5/16(31.3%)	0

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

ICU在室日数 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	在院日数 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	人工呼吸期間 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	栄養投与に関する結果			合併症
NR						誤嚥4/12(33%) 嘔吐11/12(92%) マイクロアスピレーション7.5% 食道胃逆流39.8%
	13.9±1.8	NR	目標投与量到達時間 23.2±3.9 hr			誤嚥11/21(52.4%) 嘔吐17/21(83%) マイクロアスピレーション3.9% 食道胃逆流24.9%
	10.4±1.2		目標投与量到達時間 23.0±3.4 hr			消化管出血 3/31(10%) 下痢4/31(13%)
	15±10	NR	第7日目での栄養充足率(mean±SD)80±28%	エネルギー投与量(mean±SD) 1,286±344 kcal/day		消化管出血 0/35(0) 下痢3/35(9%)
	18±16	NR	第7日目での栄養充足率(mean±SD)75±30%	エネルギー投与量(mean±SD) 1,237±342 kcal/day		下痢7/50(14%) 嘔吐4/50(8%)
NR			栄養投与を行おうとし始めてから投与開始までの時間 27.0±22.6 hr	栄養チューブ挿入開始から目標投与量までの到達時間 43.0±24.1 hr	栄養チューブ挿入完了から目標投与速度到達までの時間 17.3±15.7 hr	誤嚥1/30(3%)
			栄養投与を行おうとし始めてから投与開始までの時間 11.2±11.0 hr	栄養チューブ挿入開始から目標投与量までの到達時間 28.8±15.9 hr	栄養チューブ挿入完了から目標投与速度到達までの時間 17.0±11.9 hr	誤嚥0/30(0%)
NR			エネルギー充足率 47+~22%			誤嚥20/30(67%) 嘔吐10/30(33%)
			エネルギー充足率 30+~23%			誤嚥19/32(59%) 嘔吐10/32(31%)
NR						
NR						下痢3/15(20%) 下痢4/16(25%)

Table 2B-1(3) 栄養チューブの先端：幽門輪前後の構造化抄録(つづき)

Title	Author	Reference	患者背景	比較群	ICU死亡率	肺炎発症率
Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study.	Hsu CW, Sun SF, Lin SL, et al.	Crit Care Med 2009;37:1866-72.	Medical ICU 人工呼吸症例 3日を越えて栄養療法 が必要な症例 n = 121	幽門後 (n = 59)	26/59(44%)	5/59(9%)
				経胃 (n = 62)	24/62(39%)	15/6(24%)
A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients.	White H, Sosnowski K, Tran K	Crit Care 2009;13:R187.	Medical ICU 人工呼吸を行う症例 平均 APACHE II = 27 群間で APACHE II は 有意差有り	幽門後 (n = 50)	11/50(22%)	5/50(10%)
				経胃 (n = 54)	5/54(9%)	11/5(20%)
Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial.	Acosta-Escribano J, Fernandez-Vivas M, Grau Carmona T	Intensive Care Med 2010;36:1532-9.	頭部外傷にてICUで48 時間以上人工呼吸を行 う症例 平均 APACHE II = 17	幽門後 (n = 50)	6/50(12%)	16/5(32%)
				経胃 (n = 54)	9/54(16.7%)	31/5(57%)
A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness.	Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ	Crit Care Med 2012;40:2342-8.	重症患者で人工呼吸を 受け、鎮静薬を投与さ れている、16歳以上の 症例 APACHE II = 20 (mean) n = 181	幽門後 (n = 91)	13/91(14%)	18/9(20%)
				経胃 (n = 89)	12/89(13%)	19/8(21%)
Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial.	Singh N, Sharma B, Sharma M, et al.	Pancreas 2012;41:153-9.	成人急性膵炎症例 平均年齢39 APACHE II (中央値) 8.2	幽門後 (n = 39)	7/39(18%)	NR
				経胃 (n = 39)	4/39(10.3%)	

30(10~30)などの表記は特に明記されていない限り中央値(四分位範囲), 10±5などの表記は平均±SD

n, number of cases; EN, enteral nutrition; TPN total parenteral nutrition; VAP, ventilator associated pneumonia; VFD, ventilator free days; SD, standard deviation; GRV, gastric residual volume(経腸栄養投与量を変更する閾値となる胃の残渣量); NR, not reported.

ICU在室日数 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	在院日数 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	人工呼吸期間 中央値(四分位範囲)もしくは/および平均±SD	栄養投与に関する結果			合併症
			栄養充足率(平均±SD)	エネルギー投与量(kcal/day)	蛋白投与量(g/day)	
18.20±11.80	36.0±24.2	28.5±24.9	95±5%	1658±118	67.9±4.9	嘔吐1/59(2%) 消化管出血7/59(12%) 目標到達までの時間32.4
18.20±11.20	31.7+21.1	23.8±18.2	83±6%	1426±110	58.8±4.9	嘔吐8/62(13%) 消化管出血9/62(15%) 目標到達までの時間54.5
5.3(2.73~9.89) 7.12±6.00*	NR	3.93(2.3~8.38) 5.73±5.29*	エネルギー投与量(中央値, 四分位点) 1,463 (1,232~1,804) kcal/day	蛋白投与量(中央値, 四分位点) 63(50~78) g/day	目標までの到達時間(中央値, 四分位点) 4.1(3.4~5.0) hr	NR
5.02(1.98~9.99) 9.10±10.55*		3.92(1.5~8.54) 7.68±9.81*	エネルギー投与量(中央値, 四分位点) 1,588 (913~1,832) kcal/day	蛋白投与量(中央値, 四分位点) 69(45~87) g/day	目標までの到達時間(中央値, 四分位点) 4.3(4.0~5.0) hr	
16±9	38±24	7.3±4	エネルギー充足率(平均±SD) 92±7%			消化管合併症 7/50(14%)
18±7	41±28	8.9±4	エネルギー充足率(平均±SD) 84±15%			消化管合併症 27/54(47%)
10(7~15) 12.5±8.6*	20(11~33) 28.8±26.1*	8(6~12) 9.8±6.2*	エネルギー充足率(平均, SD) 72±21%	エネルギー投与量(kcal/day) 1,497±521		出血2/91(2%) 少量の出血12/91(13%) 嘔吐30/91(33%) 誤嚥5/91(5%) 下痢26/91(29%) 腹部膨満16/91(18%)
11(7~16) 12.7±9.8*	24(15~32) 27.4±21.1*	8(5~14) 9.7±6.3*	エネルギー充足率(平均, SD) 71±19%	エネルギー投与量(kcal/day) 1,444±485		出血2/89(2%) 少量出血3/89(3%) 嘔吐30/89(30%) 誤嚥4/89(5%) 下痢26/89(30%) 腹部膨満18/89(20%)
NR						感染症発生35.9%
NR						感染症発生23.1%

*発表された元論文には平均±SDは公表されていなかったが、Canadian clinical practice guideline 2015に表記有り (<http://www.criticalcarenutrition.com/docs/CPGs%202015/5.3%202015.pdf>, accessed on 28 Oct 2015) に表記されていた。

CQ3-2：十二指腸以遠への栄養チューブ挿入法は？

A3-2：内視鏡ないし造影下にて行う十二指腸以遠への栄養チューブ挿入はどちらも有効であり、各施設で慣れた方法で行うことを弱く推奨する。どちらでも選択できる場合は細径の内視鏡による留置を挿入時間が短時間である点から推奨する。

成人で盲目的に行う場合は空気を注入する方法を弱く推奨する。(2D)

胃蠕動が低下している症例では胃蠕動促進薬の使用を弱く推奨する。(2D)

小児では胃蠕動促進薬を使用しないことを弱く推奨する。(2D)
(作成方法G)

*臨床的に重要なアウトカムを評価した論文がないので、構造化抄録は作成しない。

解説：十二指腸チューブ、空腸チューブ挿入には造影下、もしくは内視鏡下での挿入が伝統的に行われてきた。そのどちらも高い有効率が報告されている。しかしながら重症症例は十二指腸チューブ挿入のために造影室への移動も制限されることが多く、内視鏡が直ぐには行いきにくい施設もある。そのためベッドサイドで行える盲目的挿入法が発達してきた。本項では上記の各方法の優劣について検討する。なお、標準的挿入法とは薬物や空気注入法を使用せずに盲目的に挿入を試みることを指す。

造影下、内視鏡による十二指腸以遠への栄養チューブ挿入は90%以上の高い成功率が報告されている^{1),2)}。両群を比較した研究では挿入成功率に差はなく、挿入時間に関しては同等^{3),4)}もしくは内視鏡群が有意に短い報告^{5),6)}もある。

内視鏡に関してはガイドワイヤーを留置し、そのガイドワイヤーを通して空腸チューブを挿入する方法⁷⁾やクリップを使用して留置する方法がガイドワイヤーを使用しない方法よりも有効性に勝る^{8),9)}と報告されている。

また、造影下や内視鏡など特殊な設備を必要としない方法もある。幽門後に栄養チューブを挿入する際、エリスロマイシンやメトクロプラミドなどの腸管蠕動促進薬を投与する、または、さらに空気を胃内に充満させて盲目的に挿入する、もしくはそれらの併用の上での挿入法が知られ、比較研究もされているが、背景および結果も多様であり、質の高い研究はない。14の研究に関するPairwise meta-analysisを行ったシステマティックレビュー¹⁰⁾が1つあり、その結果では、成人では胃蠕動薬は成功率を高める(OR = 2.263, 95% CI 1.140~4.490, $P = 0.02$)。また、空気を注入

する方法も成功率を高める(OR = 3.462, 95% CI 1.63~7.346, $P = 0.001$)。しかし、胃蠕動が低下していない症例では胃蠕動薬は効果が低い。小児では、胃蠕動薬は効果が低いとされている。

研究は多様であり、成人の重症症例において胃蠕動薬の有効性を標準的挿入法と比較した研究^{11)~13)}が3つあり、1つ¹¹⁾を除いて胃蠕動薬群では幽門後挿入成功率が有意に高い。また、空気注入と標準挿入法を比較した研究は1つ¹⁴⁾有り、空気注入は有効であった。胃蠕動薬と空気注入の比較研究は2つあり^{15),16)}、ともに空気注入群で有意に成功率が高い。非重症症例における消化管蠕動薬使用群とプラセボ群もしくは非介入なし群との比較研究では、症例数が少ない1つの研究¹⁷⁾で蠕動薬群で有意に成功率が高いが、残りの2つ^{18),19)}で明確な差はなく、有効性は認められなかった。

重症小児症例では、空気注入と標準挿入法の比較研究が2つあり、ともに空気注入群において成功率が高いが、うち1つで統計学的有意差はなく²⁰⁾、もう1つではある²¹⁾。胃蠕動薬と標準群の比較研究^{22),23)}では差がなかった。これらから、小児においては胃蠕動薬の使用を避けることを推奨する。その他に、電磁気によって先端の位置を視覚化して栄養チューブを挿入する機器と内視鏡による幽門後栄養の比較研究があり²⁴⁾、挿入成功確率、スピードとも差がなかった。Tiger tubeと内視鏡の比較²⁵⁾では、十二指腸挿入成功率が内視鏡で有意に高かった。

合併症に関しては、胃管および十二指腸以遠への挿入により、3.2%が気管内迷入し、1.2%の気胸が生じ、0.5%で死亡例が出たとの報告がある²⁶⁾。これらに対し、対策として35 cm挿入した段階で胸部単純X線写真を撮影して気管内でないことを確認するプロトコルにより、気管内迷入が27%から3%に低下し、気胸が0.38%から0.09%に低下した報告²⁷⁾もあり、盲目的に挿入する場合は注意が必要である。

以上より、盲目的に挿入する場合は成人であれば空気注入および胃蠕動薬の使用は推奨されるが、小児においては胃蠕動薬を使用しないことを推奨する。

文献

- 1) Zaloga GP. Bedside method for placing small bowel feeding tubes in critically ill patients. A prospective study. *Chest* 1991;100:1643-6.
- 2) Kwauk ST, Miles D, Pinilla J, et al. A simple method for endoscopic placement of a nasoduodenal feeding tube. *Surg Endosc* 1996;10:680-3.
- 3) Foote JA, Kemmeter PR, Prichard PA, et al. A randomized trial of endoscopic and fluoroscopic

- placement of postpyloric feeding tubes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:154-7.
- 4) Zhihui T, Wenkui Y, Weiqin L, et al. A randomised clinical trial of transnasal endoscopy versus fluoroscopy for the placement of nasojejunal feeding tubes in patients with severe acute pancreatitis. *Postgrad Med J* 2009;85:59-63.
 - 5) Fang JC, Hilden K, Holubkov R, et al. Transnasal endoscopy vs. fluoroscopy for the placement of nasoenteric feeding tubes in critically ill patients. *Gastrointest Endosc* 2005;62:661-6.
 - 6) Sato R, Watari J, Tanabe H, et al. Transnasal ultrathin endoscopy for placement of a long intestinal tube in patients with intestinal obstruction. *Gastrointest Endosc* 2008;67:953-7.
 - 7) Hashimoto A, Oya M, Iwano M, et al. A secure "double-check" technique of bedside post pyloric feeding tube placement using transnasal endoscopy. *J Clin Biochem Nutr* 2012;51:213-5.
 - 8) Kulling D, Bauerfeind P, Fried M. Transnasal versus transoral endoscopy for the placement of nasoenteral feeding tubes in critically ill patients. *Gastrointest Endosc* 2000;52:506-10.
 - 9) Hirdes MM, Monkelbaan JF, Haringman JJ, et al. Endoscopic clip-assisted feeding tube placement reduces repeat endoscopy rate: results from a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1220-7.
 - 10) Tiancha H, Jiyong J, Min Y. How to Promote Bedside Placement of the Postpyloric Feeding Tube: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39:521-30.
 - 11) Whatley K, Turner WW Jr, Dey M, et al. When does metoclopramide facilitate transpyloric intubation?. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8:679-81.
 - 12) Heiselman DE, Hofer T, Vidovich RR. Enteral feeding tube placement success with intravenous metoclopramide administration in ICU patients. *Chest* 1995;107:1686-8.
 - 13) Kalliafas S, Choban PS, Ziegler D, et al. Erythromycin facilitates postpyloric placement of nasoduodenal feeding tubes in intensive care unit patients: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:385-8.
 - 14) Griffith DP, McNally AT, Battay CH, et al. Intravenous erythromycin facilitates bedside placement of postpyloric feeding tubes in critically ill adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 2003;31:39-44.
 - 15) Salasidis R, Fleiszer T, Johnston R. Air insufflation technique of enteral tube insertion: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1998;26:1036-9.
 - 16) Lenart S, Polissar NL. Comparison of 2 methods for postpyloric placement of enteral feeding tubes. *Am J Crit Care* 2003;12:357-60.
 - 17) Stern MA, Wolf DC. Erythromycin as a prokinetic agent: a prospective, randomized, controlled study of efficacy in nasoenteric tube placement. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2011-3.
 - 18) Kittinger JW, Sandler RS, Heizer WD. Efficacy of metoclopramide as an adjunct to duodenal placement of small-bore feeding tubes: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:33-7.
 - 19) van den Bosch S, Witteman E, Kho Y, et al. Erythromycin to promote bedside placement of a self-propelled nasojejunal feeding tube in non-critically ill patients having pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Clin Pract* 2011;26:181-5.
 - 20) Da Silva PS, Paulo CS, de Oliveira Iglesias SB, et al. Bedside transpyloric tube placement in the pediatric intensive care unit: a modified insufflation air technique. *Intensive Care Med* 2002;28:943-6.
 - 21) Spalding HK, Sullivan KJ, Soremi O, et al. Bedside placement of transpyloric feeding tubes in the pediatric intensive care unit using gastric insufflation. *Crit Care Med* 2000;28:2041-4.
 - 22) Gharpure V, Meert KL, Sarnaik AP. Efficacy of erythromycin for postpyloric placement of feeding tubes in critically ill children: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:160-5.
 - 23) Phipps LM, Weber MD, Ginder BR, et al. A randomized controlled trial comparing three different techniques of nasojejunal feeding tube placement in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005;29:420-4.
 - 24) Holzinger U, Brunner R, Miehsler W. Jejunal tube placement in critically ill patients: a prospective, randomized trial comparing the endoscopic technique with the electromagnetically visualized method. *Crit Care Med* 2011;39:73-7.
 - 25) Holzinger U, Kitzberger R, Bojic A. Comparison of a new unguided self-advancing jejunal tube with the endoscopic guided technique: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 2009;35:1614-8.
 - 26) de Aguilar-Nascimento JE, Kudsk KA. Clinical costs of feeding tube placement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:269-73.
 - 27) Marderstein EL, Simmons RL, Ochoa JB. Patient safety: effect of institutional protocols on adverse events related to feeding tube placement in the critically ill. *J Am Coll Surg* 2004;199:39-47.

4. 経腸栄養の目標投与エネルギー量

CQ4：入室後早期の経腸栄養の至適投与エネルギー量は？

A4-1：重症化以前に栄養障害がない症例では、初期の1週間は消費エネルギーに見合うエネルギー投与量を目指さないことを弱く推奨する。(2D) (作成法D)

ただ、至適投与量に関しては、消費エネルギーの1/4程度、500 kcal/day程度の研究があるが、推奨できる結論は出ていない。(unknown field)

A4-2：重症化以前に栄養障害がある症例では、至適投与量は不明である。

しかし、エネルギー負債が大きくなり過ぎない程度の投与量は必要である。(unknown field)

解説：用語の定義について

今現在経腸栄養の投与量に関する研究が複数有り、用語が乱立している。そのため、例えばfullfeedingと表現されていても、研究によって投与内容が著しく違う。そこで、本ガイドラインでは以下の4種類の用語を使用することとした。

Underfeeding：以下の1), 2)を含む

1) 低容量経腸栄養(いわゆる trophic feeding, 腸管粘膜, 免疫能の保持を目的として, 消費エネルギーの1/4程度もしくは<500 kcal/day程度(20 kcal/hr程度)の非常に少ない量の経腸栄養^{1),2)}を投与する。)

2) 軽度エネルギー制限投与(いわゆる permissive underfeeding や hypofeeding を指す。Overfeedingからの酸化ストレス増悪などを避けるため, 消費エネルギーより少し少ない量を投与する。おおむね推定された消費エネルギーの60~70%程度までを投与することを目標とする)

Fullfeeding：以下の3), 4)を含む(どちらを指すかは研究による)

3) 標準投与(少量の持続投与から開始し, 最終的には消費エネルギーの100%投与を目標とする)

4) 消費エネルギー投与(消費エネルギーの100%の投与から開始し, 胃残量が増えるなどの不耐症状が出た際に減量する。エネルギー負債を極力少なくして予後の悪化を避けることを目的とする)

(1) Underfeedingに関する研究

Underfeedingの推奨に関しては、対象となるRCTがRice (EDEN trial)^{1),2)}, Arabi^{3),4)}らの研究のみであり、また大規模観察研究では上記の研究と逆の結果を示しているものもあり、未だ明確な推奨を行うにはデータが不足している。

(1-1) 消費エネルギーの1/4もしくは500 kcal/day程度の低容量経腸栄養に関する研究

EDEN trial¹⁾はALI症例を対象としており、一日500 kcal程度(20 kcal/hr程度)の低容量経腸栄養を6日間行った群では目標量を目指して1,300 kcal/dayを投与した群(標準投与群)と比して、消化管系合併症を減らし、生命予後および在院日数, ICU在室日数, 人工呼吸期間, 腎不全がない期間には影響しなかった。

しかしながら、BMIが25~35の範囲の症例群ではエネルギー投与量と予後に関連がなかったことを示した観察研究があることを考慮すると⁵⁾, 以下の理由から本研究に基づいて低容量経腸栄養を推奨することはできない。①これらの研究の対象群ではBMIが約30と高い, ②EDEN trialでは、生命予後は改善されなかった, ③EDEN trialでは、利益は消化管系合併症が低減するのみである, ④身体, 精神機能的には両群に差はみられなかったが⁶⁾, 1年後までのリハビリ施設への入所の確率が低容量経腸栄養群にて有意に高いこと(57/259例(23%) vs. 30/228例(14%), P=0.01)から、標準投与群が1年後の機能予後が良好である可能性がある⁷⁾。また、EDEN trialに参加したうちの2 ICUのみで行ったphase 2研究²⁾では、低容量経腸栄養群は標準投与群に比較して、転院する確率は高いが、退院する確率は低く、低容量経腸栄養群では機能予後の低下の可能性があることが示されている。また、EDEN trialはOMEGA trial⁸⁾と同時に2×2で行われた要因試験である。OMEGA trialの早期終了以降はEDEN trialのみに登録された症例群にて研究を行ったが、EDEN trialの初期の症例のうち、OMEGA trialにも含まれた症例では、EDEN trialで規定されたエネルギーに加えてOMEGA trialでの試薬もしくはコントロール剤による480 kcal/dayのエネルギーが投与されているため、厳密な低容量経腸栄養とは言えないことには注意する必要がある。

(1-2) 消費エネルギーの60~70%程度の、軽度なエネルギー制限に関する研究

上記の500 kcal/day程度の経腸栄養を投与した低容量経腸栄養に関する研究に比して、より軽度なエネルギー制限群と標準投与群を比較した研究がある。人工呼吸器を必要とした症例を対象に行われた、2011年のArabiらの研究³⁾では、最終目標エネルギー投与量の60%程度を目標とした群では100%を目標とした群よりも院内死亡率が低かった。なお、本研究で実際に投与できた量はそれぞれ目標の50%, 70%程度であった。在院日数, ICU在室日数, 人工呼吸期間に関しては差がなかった。また、血液浄化療法が必要な確

率も制限群12.5%、標準群19.2%と差がなかった。本研究においてBMIは28～33程度と高く、平均50歳代と若く、もともと栄養療法による予後改善は期待しにくい患者群⁵⁾であったことは銘記されるべきである。これに対し、2015年に発表されたArabiらの研究⁴⁾では、多施設かつ14日間の軽度エネルギー制限群(REEの40～60%を目標)と標準栄養投与群(REEの70～100%を目標)を比較し、生命予後、感染症発症率、人工呼吸期間などに差はなかった。ただ、血液浄化療法を必要とする確率はエネルギー制限群で7.1%、標準群で11.4%とrelative risk 0.63, 95% CI (0.40～0.98)と有意にエネルギー制限群で少なかった。下痢、経腸栄養不耐の頻度に差はなかった。本研究も平均51歳、平均BMI 29と若年、高BMI群であった。

また、BMIが23～24程度の内科系重症患者を対象に、12 kcal/kg/dayのエネルギー量、1.4 g/kg/dayの蛋白投与を行った群と、それぞれ14 kcal/kg/day、0.74 g/kg/dayの投与を行った群を比較した研究⁹⁾では、前者、すなわち高蛋白群において入室後48時間でのSOFAスコアの低下が有意に大きかったが、在院日数、ICU在室日数、人工呼吸期間を含む臨床的なパラメーターに有意な差はなかった。生命予後、感染症発症率に関しては提示されなかった。本研究ではエネルギー投与量の差は少なく、蛋白投与量において有意な差があることから蛋白投与量の違いに焦点を当てた研究と考えるべきであること、解析にper protocolを使用していること、症例数が少ないこと、APACHE IIスコアが15程度であり重症度が低かったことなどに注意が必要であろう。

(2) エネルギー消費量に見合う量をICU入室直後より投与した群(エネルギー消費量投与群)と標準投与群の比較

上記のエネルギー投与量を制限した研究群と対照的に、エネルギー負債を減らすことを目的に初期からエネルギー消費量に見合うエネルギー量を投与した研究が2つある。頭部外傷症例¹⁰⁾において、投与エネルギー量が多かったエネルギー消費量投与群で機能予後の改善を示し、また在院期間の短縮を認めた。しかしながら、一般的な重症患者を対象にした研究¹¹⁾においては標準投与群において介入期間中で2,000～3,000 kcal程度のエネルギー負債が生じたが、生命予後、在院日数、ICU在室日数、人工呼吸期間を含む予後の悪化はみられなかった。これよりICU入室直後よりエネルギー消費量を完全に補充することを推奨するにはデータが不十分である。

(3) 経腸栄養からのエネルギー投与量の多寡に関する研究のメタ解析

以上のエネルギー投与量に関する研究をまとめたメタ解析の結果¹²⁾では、underfeeding群とfullfeeding群では生命予後に関する差はなく(OR = 0.94, 95% CI 0.74～1.19, $I^2 = 26.6\%$, $P = 0.61$)、サブグループ解析で目標投与量の33～66%程度を投与した低容量経腸栄養群は、90～100%投与群よりも生命予後の改善を認めた。

本ガイドライン作成委員会にて死亡率および肺炎の発症率に関してメタ解析を行った。(Fig. 2B-3～5, Table 2B-2)メタ解析に含まれたのは死亡率に関してはEDEN trial¹⁾, EDEN phase2 trial(2施設)²⁾, Arabiらの研究(2011年³⁾および2015年発表のもの⁴⁾, Desachy¹¹⁾ら, Taylor¹⁰⁾, 肺炎に関してはEDEN trial, EDEN phase 2 trial(2施設), Arabiらの研究(2015年)およびTaylorらの研究, 全感染に関してはEDEN phase 2 trial(2施設), Arabiらの研究(2015年)およびTaylorらの研究を対象とした。また、在院日数およびICU在室日数にはArabiらの研究³⁾とDesachyらの研究, 人工呼吸日数に関してはEDEN phase 2 trial(2施設), Arabiらの研究(2011年)を含めた。

Fullfeeding群に対してunderfeeding群は死亡率(OR = 0.94, 95% CI 0.83～1.07, $I^2 = 0\%$, $P = 0.36$), 肺炎発症率(OR = 1.04, 95% CI 0.81～1.33, $I^2 = 30.6\%$, $P = 0.25$), 在院日数(OR = -0.84, 95% CI -19.17～17.49, $I^2 = 0\%$, $P = 0.93$), ICU在室日数(OR = -1.78, 95% CI -4.42～0.86, $I^2 = 3.9\%$, $P = 0.19$), 人工呼吸期間(OR = -1.04, 95% CI -3.29～1.20, $I^2 = 46.8\%$, $P = 0.36$)とも有意な差を示さなかった。また、感染症発症率は(OR = 1.08, 95% CI 0.83～1.41, $I^2 = 64\%$, $P = 0.57$)と異質性の存在が示唆され、再度Taylorらの研究を除外して行った結果では(OR, 0.95, 95% CI, 0.81～1.11, $I^2 = 0\%$, $P = 0.99$)異質性は見られなかったが有意な差はなかった。(Fig. 2B-3～8, Table 2B-2)また、腎代替療法の必要性に関して、Arabiらの2011年および2015年発表の研究からメタ解析を行った。OR, 0.64, 95% CI, 0.45～0.94, $I^2 = 0$, $P = 0.01$ と軽度エネルギー制限群において腎代替療法を必要とする確率が低かった(Fig. 2B-9)。

また、Choiらのメタ解析¹²⁾にならい、Arabi 2015の結果を受けて、Desachyら, Taylorら, Arabi(2011および2015)の結果から、軽度エネルギー制限群と、目標の100%を投与した群でのメタ解析も行った。

Table 2B-2(1) 経腸栄養投与量の構造化抄録

Title	Author	Reference	対象	投与内容		死亡率		感染発症の差	
				低容量群 (投与量が少群)	通常群 (投与量多い群)	低容量群	通常群	低容量群	通常群
Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults.	Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH	N Engl J Med 2015;372 : 2398-408.	ICU入室後48時間以内にENを行った,72時間以上ICUにいるであろう症例。目標エネルギー: BMI<30かつ人工呼吸下だった人: Penn state, それ以外: 1992 Ireton-Jones。蛋白は両群1.2~1.5 g/kg/day	448人, エネルギー消費量の40から60%	446人, エネルギー消費量の70から100%	180日後 131/438 (29.9%) 90日後 121/445 (27.2%) 院内死亡率 108/447 (24.2%) 28日後 93/447 (20.8%) ICU内死亡率 72(16.1%)	180日後 140/436 (32.1%) 90日後 127/440 (28.9%) 院内死亡率 123/445 (27.6%) 28日後 97/444 (21.8%) ICU内死亡率 85(19.1%)	ICU関連感染症 161(35.9%) 尿路感染 45(10%) カテーテル関連感染 11(2.5%) VAP81(18.1%) 重症敗血症, 敗血症性ショック 61(13.6%)	ICU関連感染症 169(37.9%) 尿路感染 48(10.8%) カテーテル関連感染 19(4.3%) VAP90(20.2%) 重症敗血症, 敗血症性ショック 58(13.0%)
Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury : the EDEN randomized trial.	National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al.	JAMA 2012 22:307 : 795-803.	ALI発症48時間以内, 人工呼吸を受けて72時間以内の症例	508人: 初期の272人は10 ml/hrその後は20 ml/hr, のENを6日間投与する群	492: 25 ml/hrよりENを開始, 必要エネルギーの100%を目指して増量していく群	60日後 118/508 (23.2%)	60日後 109/492 (22.2%)	VAP 37/508(7%) 血流感染 11.6% (59/508) <i>Clostridium difficile</i> 関連腸炎 3%(15/508)	VAP 33/492(7%) 血流感染 9.3% (46/492) <i>Clostridium difficile</i> 関連腸炎 2.6% (13/492)
Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure.	Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al.	Crit Care Med 2011;39:967-74.	ALI発症48時間以内, 人工呼吸を受けて72時間以内の症例	98人: 10 ml/hrのENを6日間投与する群	102人: 25 ml/hrよりENを開始, 必要エネルギーの100%を目指して増量していく群	院内 22/98(22.4%)	院内 20/102 (19.6%)	全感染 30/98(31%) VAP 14/98(14%)	全感染 33/10(32%) VAP 18/10(18%)
Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients : a randomized controlled trial.	Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al.	Am J Clin Nutr 2011;93 : 569-77.	人工呼吸を必要とした重症患者	120人: 必要カロリーの60~70%, 投与タンパク量は差が出ないようにした	120人: 必要エネルギーの90~100%を目指した。	ICU 21/120(18%) 28 Day 22/120(18%) Hospital 36/120(30%) 180 Day 38/120(32%)	ICU 26/120(22%) 28 Day 28/120(23%) Hospital 51/120(43%) 180 Day 52/120(43%)	全感染症 54.7 days/1,000 days 尿路感染 2 days/1,000 days VAP 14/1,000 ventilator-days 敗血症 53例 気管炎気管支炎 25.7/1,000 ventilator-days カテーテル関連血流感染 5.9/1,000 central line days	全感染症 53.6 days/1,000 ICUdays 尿路感染 5.4 days/1,000 ICUdays VAP 10/1,000 ventilator-days 敗血症56例 気管炎気管支炎 24.5/1,000 ventilator-days カテーテル関連血流感染 10/1,000 central line days
Initial efficacy and tolerability of early enteral nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients.	Desachy A, Clavel M, Vuagnat A, et al.	Intensive Care Med 2008;34 : 1054-9.	72時間以上人工呼吸を必要とする成人重症患者。BMI<20の低栄養患者は除外した。	50名: 25 ml/hrより開始した群 (24時間ごとに増量)	50名: 開始時より目標投与量25 kcal/kg/dayでEN開始群	ICU死亡率 8/50(16%) 院内死亡率 11/50(22%)	ICU死亡率 6/50(12%) 院内死亡率 14/50(28%)	NR	

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

在室/在院日数		人工呼吸期間		血液浄化療法		エネルギー充足率/投与量		蛋白質充足率/投与量		除外理由
低容量群	通常群	低容量群	通常群	低容量群	通常群	低容量群	通常群	低容量群	通常群	
ICU在室日数： 13(8～21) ICU free days： 72(0～81) 在院日数 28(15～54)	ICU在室日数： 13(8～20) ICU free days： 71(0～79) 在院日数 30(14～63)	人工呼吸日 数： 中央値9 (四分位点5 ～15日) VFD 中央値77 (四分位点0 ～84)	人工呼吸日 数： 中央値10 (四分位点5 ～16日) VFD 中央値：75 (四分位点0 ～84)	腎代替療法が 必要になった 症例数 29/406 (7.1%)	腎代替療法が 必要になった 症例数 45/396 (11.4%)	46±14% 835±297 kcal/day	71±22 1,299±467 kcal/day	68±24% 57±24 g/day	69±25 59±25 g/day	
ICU free days 14.4(13.5 ～15.3)	ICU free days 14.7(13.8 ～15.6)	Ventilator free days 14.9日 (13.9 ～15.8)	Vent-free Days 15.0(14.9 ～15.8)	Renal failure free days 20.0 (95%CI 19.0 ～20.9)	Renal failure free days 19.4(95%CI 18.4～20.5)	25% 400 kcal/ day	80% 1,300 kcal/ day	NR		
ICU free days 21(6.5～24)	ICU free days 21(9.3～24)	5.5日(生存 者) VFD 中央値23 (10.5～26) 平均値17.9± 10.4	5.7日(生存 者) VFD 中央値23(9.3 ～26) 平均値17.8± 10.5	Renal failure free days 18.4±13.1 (mean±SD)	Renal failure free days 18.3±12.9 (mean±SD)	15.8%(±11%) 300(±149) kcal/day (day1～5)	74.8±38.5% 1,418±686 kcal/day	10.9(±6.8) g/day	54.4(±33.2) g/day	
ICU在室日数 11.7±8.1 在院日数 70.2±106.9	ICU在室日数 14.5±15.5 在院日数 67.2±93.6	10.6±7.6	13.2±15.2	腎代替療法が 必要になった 症例数 15/120 (12.5%)	腎代替療法が 必要になった 症例数23/120 (19.2%)	59(±16.1)% 1,066(±306.1) kcal/day	71.4(±22.8) % 1,251.7(± 432.5) kcal/ day	65.2(±25.7) % 47.5(±21.2) g/day	63.7±25)% 43.6(±18.9) g/day	
ICU在室日数 15±11日 在院日数 51±75	ICU在室日数 15±11日 在院日数 56±59	NR		NR		76% 1,297±331 kcal/day	95% 1,715±331 kcal/day	NR		

Table 2B-2(2) 経腸栄養投与量の構造化抄録(つづき)

Title(研究名)	Authors(著者)	Reference(リファレンス)	対象	投与内容		死亡率		感染発症の差	
				低容量群(投与量が少群)	通常群(投与量多い群)	低容量群	通常群	低容量群	通常群
Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury.	Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al	Crit Care Med. 1999;27 : 2525-31.	10歳以上, グラスゴーコーマスケールが4以上の頭部外傷患者で経口摂取できず, 24時間以内にENを開始できた症例	41名の15 ml/hrより開始, 閾値も50 mlで開始した群	41名の消費エネルギー投与群群: 開始時より60~80 ml/hrで開始, GRVの閾値も200 ml設定した群	6ヶ月後死亡率 6/41 (14.6%)	6ヶ月後死亡率 5/41 (12.2%)	肺炎 63% 全感染 85%	肺炎 44% 全感染 61%
Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient : A randomized controlled clinical trial	Rugeles SJ, Rueda JD, Diaz CE et al.	Indian J Crit Care Med. 17) : 343-349	経鼻栄養を96時間以上必要と考えられた成人重症患者80名内科ICU。除外: 慢性腎障害, 尿毒症性脳症, 糖尿病, 病的肥満, 妊娠, 栄養療法を既に受けていた, DNAR。96時間観察できた症例のみ対象。ICUを退室, 21日間のフォローアップ期間終了, 死亡のどれかの時点でフォロー終了とした。	エネルギー15 kcal/kg, 蛋白質1.7 g/kgを7日間。蛋白質は静脈より大豆蛋白質を投与された。	25 kcal/kg 蛋白質: エネルギーの20%を蛋白質として投与した。	NR	NR	NR	NR
Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients : results of a clinical trial.	Ibrahim EHL, Mehringer L, Prentice D, et al	JPEN;2002 : 26 : 174-181.	人工呼吸を必要とした重症患者	遅延群75人は最初の4日間は目標の20%とし, それ以後に増量していく。	早期増加群75人は通常の経腸栄養の増量法	20/75 (26.7%)	15/75 (20%)	VAP 23/75 (30.7%) <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea 3/75 (4%) Antibiotic days 7.5 ± 6.1	VAP 37/75 (49.3%) <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhea 10/75 (13.3%) Antibiotic days 12.4 ± 9.9

n, number of cases; EN, enteral nutrition; TPN, total parenteral nutrition; VAP, ventilator associated pneumonia; VFD, ventilator free days; SD, standard deviation ; GRV, gastric residual volume (経腸栄養投与量を変更する閾値となる胃の残渣量); NR, not reported.

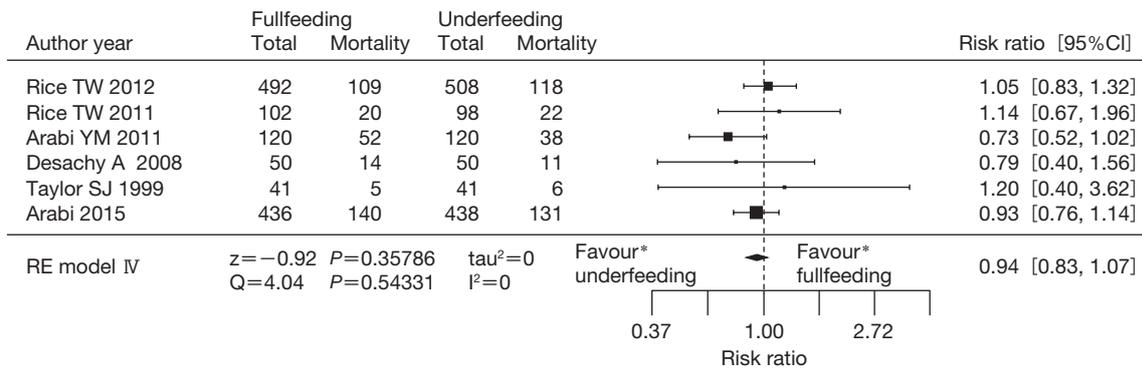


Fig. 2B-3 重症患者における underfeeding および fullfeeding の死亡率に関するメタ解析
* : Lower mortality.
IV, inverse variance.

在室/在院日数		人工呼吸期間		血液浄化療法		エネルギー充足率/投与量		蛋白質充足率/投与量		除外理由
低容量群	通常群	低容量群	通常群	低容量群	通常群	低容量群	通常群	低容量群	通常群	
在院日数46日 (20~100日在 院した症例各 群20例での検 討)	在院日数30日 (20~100日在 院した症例各 群20例での検 討)	NR		NR		36.80%	59.20%	37.90%	68.70%	
ICU在室日数: 9.5(±5.5)	ICU在室日数: 10.4(±5.0)	8.5(±4.6)	9.7(±4.9)	NR		12 kcal/kg/ day	14 kcal/kg/ day	1.4 g/kg/day	0.7 g/kg/day	Per protocol のため除外
ICU 9.8±7.4 在院日数 16.8±12.5	ICU 13.6±14.2 在院日数 22.9±19.7	NR		NR		7% 126(±115) kcal/day	27.9% 474(±400) kcal/day	7.7% 5.3(±5.3)g/ day	26.9% 18.7(±15.4) g/day	Pseudoram- damizedのため除外

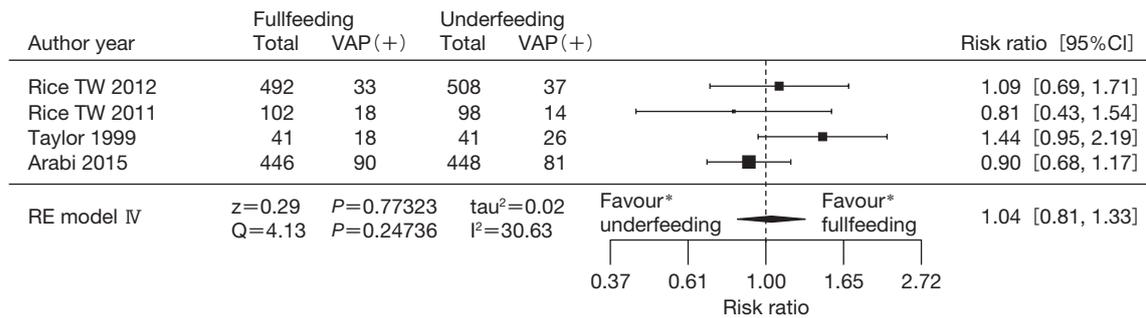


Fig. 2B-4 重症患者における underfeeding および fullfeeding の人工呼吸器関連肺炎発症率に関するメタ解析
* : Lower incidence of VAP.
IV, inverse variance.

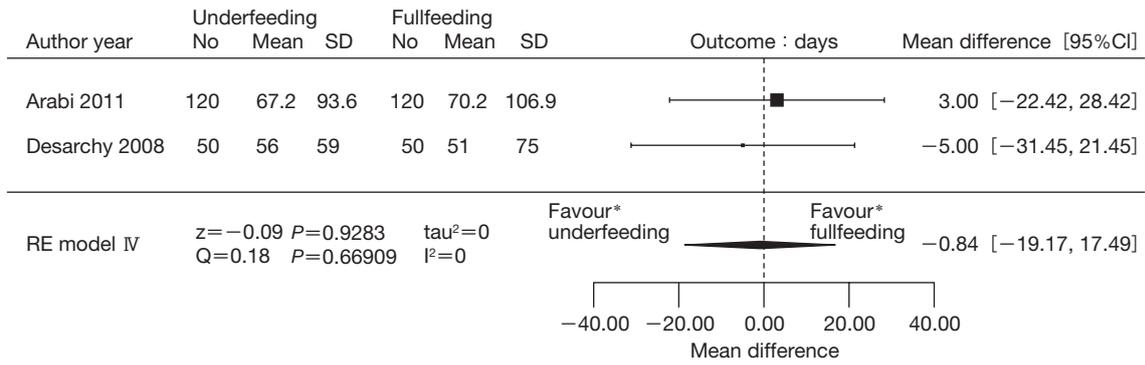


Fig. 2B-5 重症患者における underfeeding および fullfeeding の病院滞在日数に関するメタ解析
* : Shorter length of hospital days.
IV, inverse variance.

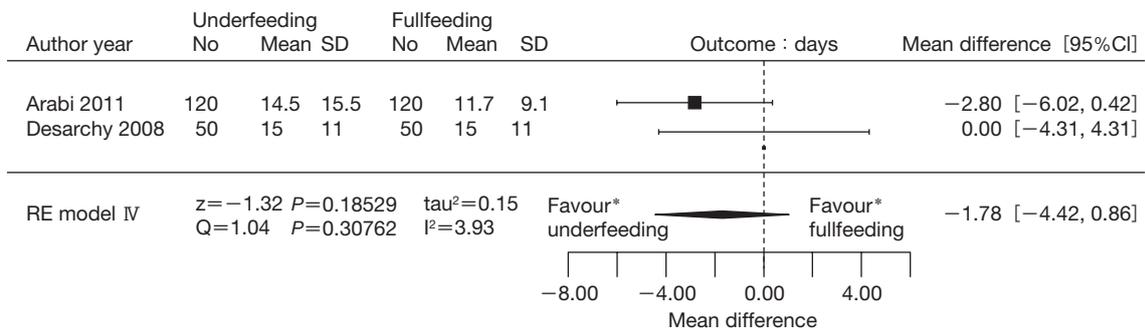


Fig. 2B-6 重症患者における underfeeding および fullfeeding のICU滞在日数に関するメタ解析
* : Shorter length of ICU stay.
IV, inverse variance.

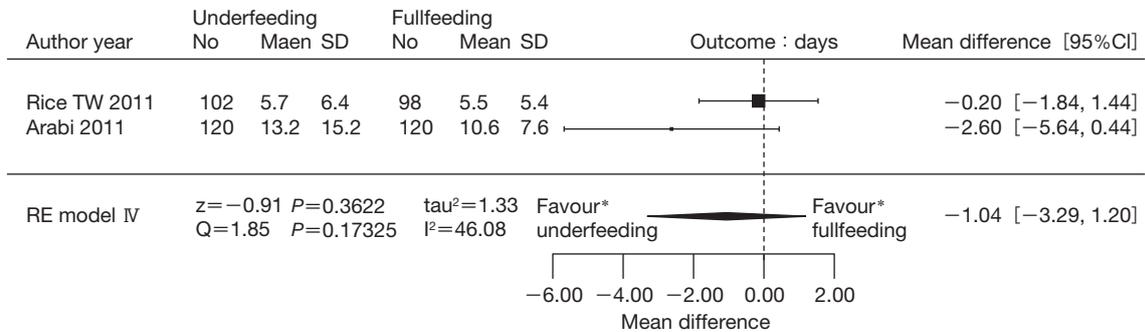


Fig. 2B-7 重症患者における underfeeding および fullfeeding の人工呼吸器装着日数に関するメタ解析
* : Shorter length of ventilator days.
IV, inverse variance.

たところ、生命予後に差はなかった (OR = 0.87, 95% CI 0.73 ~ 1.04, I² = 5.11, P = 0.12)。また、メタ解析の対象を成人に統一するため、10歳以上を対象とした Taylor らの研究を除外して再度メタ解析を行ったが、同様の結果となり (OR = 0.86, 95% CI 0.71 ~ 1.04, I² = 13.8, P = 0.11)、いずれにしても生命予後に関しては有意な差はなかった。(Fig. 2B-10)

これらに対し、各施設で決定された個々の症例の目

標投与量に近いエネルギー、蛋白投与によって敗血症症例においては予後が改善することを示した前向き観察研究¹³⁾がある。Heyland らによる ICU における国際栄養調査の症例の中で、敗血症の診断名で、経腸栄養のみでエネルギー投与された、3日以上 ICU に在室した症例を2次分析した研究である。症例数は2,270例、平均年齢は61歳、平均BMIは27.6である。本研究では、例えば平均エネルギー投与量が500 kcal/day

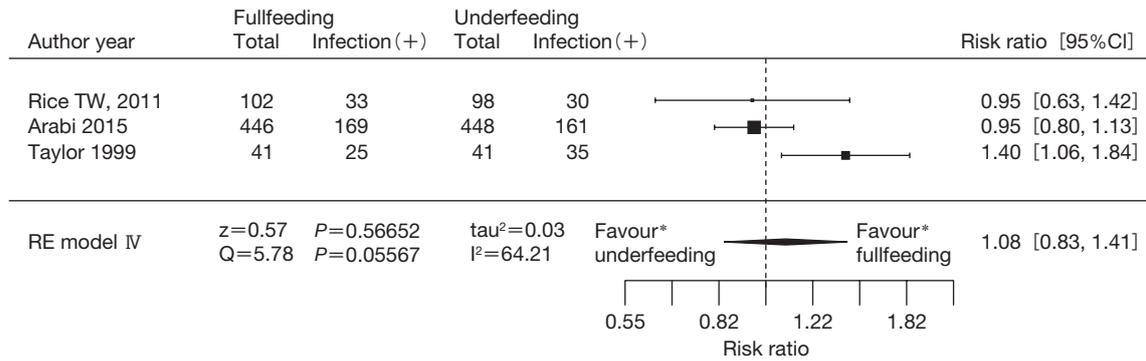


Fig. 2B-8 重症患者における underfeeding および fullfeeding の感染症発生率に関するメタ解析
* : Lower incidence of infection.
IV, inverse variance.

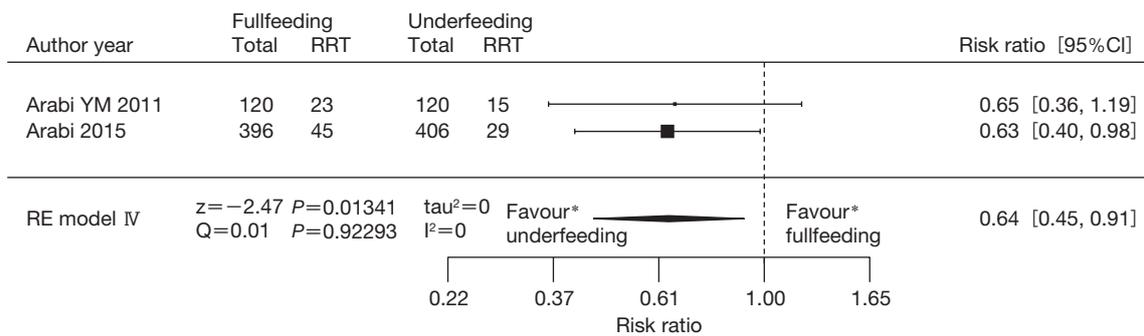


Fig. 2B-9 重症患者における underfeeding および fullfeeding の腎代替療法を必要とする確率に関するメタ解析
* : Lower incidence of renal replacement therapy.
IV, inverse variance.

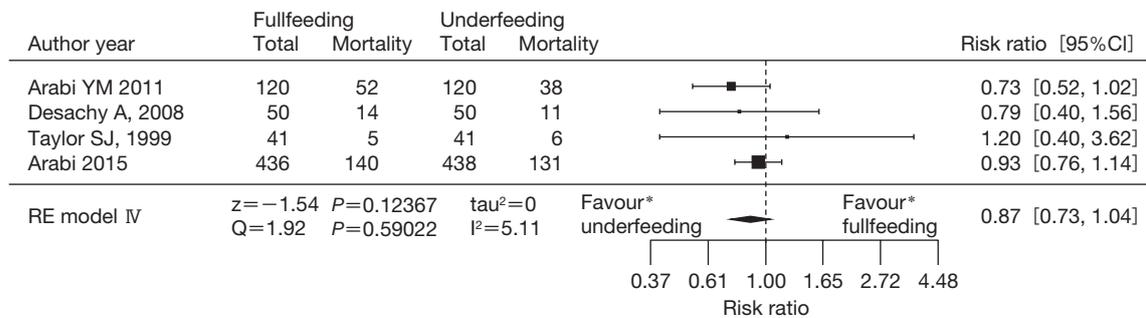


Fig. 2B-10 重症患者における underfeeding(目標の33~66%を投与した群のみ対象) および fullfeeding の死亡率に関するメタ解析
* : Lower mortality.
IV, inverse variance.

と1,500 kcal/dayの比較など、エネルギー投与量の1,000 kcal/dayの増加により、60日死亡率がオッズ比0.61と低下することを示した(95% CI 0.48~0.77, $P < 0.001$)。人工呼吸器期間はエネルギー投与には影響されなかった。本研究は、症例数は多いが前向きランダム化試験ではなく、今回の検討に与える影響は小さいが留意する必要がある。

以上より、相反する研究結果も出ているが、RCT

およびそれらのメタ解析の結果より、重症化以前の栄養状態が良い症例群においては、集中治療室入室数日間、エネルギー消費量の100%に見合う量を投与しないことにより生命予後および感染発症リスクの悪化は生じず、消化管系の合併症は減少すると考えられる。エネルギーの33%から66%までを投与することにより、90~100%を目指すよりも腎代替療法が必要になる確率が低下する可能性がある。ICU滞在日数、人工

呼吸器期間、在院日数は影響されない。これらから、現状においてはBMIが25以上など、病前の栄養状態が良好であった重症症例に対してはICU入室直後よりエネルギー消費量を全て補うことは推奨されない。

ただし、underfeedingの実施期間に関しては明確な指標はない。EDEN trial¹⁾では6日間、2015年発表のArabiらの研究⁴⁾で14日間である。

また、熱傷症例においては、深度2～3度、体表面積の10～80%の熱傷患者に体重あたり1日に30 kcal/kgを投与した群とそれ未満の群では死亡率が5.3%対32.6%であったという観察研究¹⁴⁾がある。熱傷症例においては、そのエネルギー消費量の大きさよりunderfeedingは推奨されない。ESPEN burn recommendation¹⁵⁾では、熱傷はその炎症反応の強さによりエネルギー消費量が高くなるが時期によって変動するため、可能であれば間接熱量計を使用してエネルギー消費量を測定すること、計算式を使用する場合はToronto式の使用を推奨している。Harris-Benedict式を使用してそれにストレス係数を用いて調整することは不正確であるため推奨されていない。ただ、いずれにしても強いエビデンスに基づいた推奨ではないことに留意する必要がある。

(4) 補助的静脈栄養の開始時期について

また、エネルギー負債の程度と予後悪化に関しては関連があること^{16),17)}が以前より指摘されているが、経腸栄養では投与量は不十分になりやすい。現状では静脈栄養の至適開始時期を規定できる研究はないが、今現在の研究ではおおむねICU入室1週間を過ぎると静脈栄養を開始し、エネルギー負債の軽減を図っている。これらから、エネルギー消費量の33.3%以下の投与量が続く状況が1週間以上過ぎるとエネルギー負債の増大を防止するため、静脈栄養を開始することは肯定されよう。詳細はセクションC. 静脈栄養の項を参照されたい。

注1：このセクションのCQは「経腸栄養は十分に投与できる状態で、どのくらいの量を投与すべきか」であるが、セクション「C. 静脈栄養の項」での、経腸栄養投与量が目標値に達しない場合の静脈栄養におけるCQは「経腸栄養がどれだけ投与されていれば静脈栄養は不要か」であり、この2つは本質的に異なるCQであることを認識していただきたい。

注2：文献1)内のtrophic feedingの訳として、本委員会では低容量経腸栄養をあてることとした。Trophicは“栄養”を意味するため、直訳はできないことによる。

エネルギー消費量の1/4もしくは500 kcal/day程度

(20 kcal/hr程度)^{1),2)}までの経腸栄養を投与する低容量経腸栄養の理論的背景としては、消費エネルギーに見合わない投与量であるが、腸管粘膜の保全効果、刷子縁での酵素の分泌を刺激する、免疫能を保ち、上皮細胞のtight cell junctionを保ってバクテリアトランスロケーションを防ぐと言われている^{18)~20)}。

これに対してエネルギー消費量の60～70%程度を目指す軽度のエネルギー制限の理論的背景は、代謝率および酸化ストレスを下げ²¹⁾、ミトコンドリアでのフリーラジカル産生を減らし²²⁾、形質膜でのredoxシステムの発現を増加²³⁾させ、インスリン感受性を改善し²⁴⁾、心筋の虚血への耐性を改善²⁵⁾し、神経内分泌および交感神経機能を変化させる²⁶⁾と考えられている。

文 献

- 1) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN trial. *JAMA* 2012;307:795-803.
- 2) Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. A 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.
- 3) 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.
- 4) Arabi YM, Aldawood AS, Haddad SH, et al; Permi T Trial Group. Permissive underfeeding or standard enteral feeding in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015;372:2398-408.
- 5) Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. *Intensive Care Med* 2009;35:1728-37.
- 6) Needham DN, Dinglas VD, Morris PE, et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding eden trial follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:567-76.
- 7) Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al; NIH NHLBI ARDS Network. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ* 2013;346:f1532.
- 8) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011;306:1574-81.
- 9) Rugeles SJ, Rueda JD, Diaz 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.
- 10) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury.

- Crit Care Med 1999;27:2525-31.
- 11) 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.
 - 12) Choi EY, Park DA, Park J. Calorie intake of enteral nutrition and clinical outcomes in acutely critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014 [Epub ahead of print].
 - 13) Elke G, Wang M, Weiler N, et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database. *Critical Care* 2014;18:R29.
 - 14) Rimdeika R, Gudaviciene D, Adamonis K. The effectiveness of caloric value of enteral nutrition in patients with major burns. *Burns* 2006;32:83-6.
 - 15) Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns. *Clin Nutr* 2013;32:497-502.
 - 16) Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill patients: An observational study. *Clin Nutr* 2006;25:37-44.
 - 17) Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Nutrition* 2005;24:502-9.
 - 18) 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.
 - 19) Hernandez G, Velasco N, Wainstein C, et al. Gut mucosal atrophy after a short enteral fasting period in critically ill patients. *J Crit Care* 1999;14:73-7.
 - 20) McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:29-33.
 - 21) Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, et al. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:355-62.
 - 22) Gredilla R, Sanz A, Lopez-Torres M, et al. Caloric restriction decreases mitochondrial free radical generation at complex I and lowers oxidative damage to mitochondrial DNA in the rat heart. *FASEB J* 2001;15:1589-91.
 - 23) Hyun DH, Emerson SS, Jo DG, et al. Calorie restriction up-regulates the plasma membrane redox system in brain cells and suppresses oxidative stress during aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:19908-12.
 - 24) Shinmura K, Tamaki K, Saito K, et al. Cardioprotective effects of short-term caloric restriction are mediated by adiponectin via activation of AMP-activated protein kinase. *Circulation* 2007;116:2809-17.
 - 25) Shinmura K, Tamaki K, Bolli R. Impact of 6-mo caloric restriction on myocardial ischemic tolerance: possible involvement of nitric oxidizedependent increase in nuclear Sirt1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2348-55.
 - 26) Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *Am J Clin Nutr* 2003;78:361-9.

C. 静脈栄養

本ガイドライン「C. 静脈栄養」の章作成にあたり、本項で設定する基本的CQ「経腸栄養ができない場合の静脈栄養」に関して、「推奨の決定の方針」に従うと、「B) 国際ガイドラインが一致した意見を述べていない」、「F-3) 単一の国際的ガイドラインにしか取り上げられていない。ガイドライン以降にRCTが存在し、結論が異なっている。」、もしくは「D) 国際ガイドラインが一致した意見を述べているが、以降にRCTおよびメタ解析が存在する。両者の結論が一致していない。」に該当することになり、systematic reviewを実施した。

実施に当たりガイドライン作成委員会の中にSystematic Review (SR) 委員会 (6名) を作成し、以下の作業を行った。

- 1) 検索式 ((parenteral) AND (randomized OR randomised) AND (acute AND (ill OR illness)) OR (critically ill) OR (ICU) OR (sepsis) OR (intensive care)) で972論文が抽出された。
- 2) その中から英語文献でない論文83編, review 168編, およびletter 19編を削除し、最終的に700の論文を検討対象とした。
- 3) その対象論文に対し、2名の委員が各抄録を確認し、ヒトを対象にしたRCTであり、かつ静脈栄養の栄養投与量あるいは開始時期を検討した研究を選別し、最終的に117編が抽出された。
- 4) その時点で今回のsystematic reviewで検討する点を
 - CQ1: 静脈栄養を開始すべき症例は?
 - CQ2: 静脈栄養の開始時期は?
 - CQ3: 静脈栄養時のエネルギー投与量はどの程度か?
 - CQ4: 静脈栄養時の組成は?
 とし、現在のevidenceで提示可能な情報を集積することとした。
- 5) 117編のfull textを取り寄せ委員6名で、対象患者構成、組み込み人数、静脈栄養の介入方法(開始時期、投与量、組成など)、結果(死亡率、感染症発生率、人工呼吸器装着日数、ICUおよび在院日数など)を一覧表としてデータベース化した。
- 6) 結果的に6論文が「経腸栄養ができない場合の静脈栄養」に関して根拠のある検討をした論文であった(データベースの完成)。(Table 2C-1参照)。
- 7) データベース作成後のSR委員会会議で、systematic reviewで選択された6論文を委員で検

Table 2C-1 静脈栄養の構造化抄録

Title	Authors	Reference	患者	患者数		外科患者の割合		TPN開始時期		死亡数(%)		
				介入群	対照群	介入群	対照群	介入群	対照群	介入群	対照群	P-value
Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition : a randomized controlled trial.	Doig GS	JAMA 2013;309 :2130-8. ¹⁾	2日以上ICUに滞在すると思われ、相対的に早期ENが禁忌である成人重症患者	686	686	緊急手術 320名 (47.0%) 待機的手術 144名 (21.5%)	緊急手術 305名 (44.7%) 待機的手術 125名 (18.3%)	1	臨床医の選択	60日死亡 146 (21.5%) ICU死亡 81 (11.89%) 院内死亡 140 (20.6%)	60日死亡 155(22.8%) ICU死亡 100 (14.66%) 院内死亡 151(22.1%)	60日死亡 P = 0.60 ICU死亡 P = 0.15 院内死亡 P = 0.51
Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome : a randomized, controlled clinical study.	Langouche L	J Clin Endocrinol Metab 2013;98:1006-13. ⁹⁾	術後の合併症がありENが禁忌の患者	129	123	129(100%)	123(100%)	1	8日目以降	ICU死亡 12(9.3%)	ICU死亡 7(5.7%)	P = 0.30
Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients : a randomised controlled clinical trial.	Heidegger CP	Lancet 2013; 381:385-93. ³⁾	5日以上入室し7日以上生存すると予想されICU入室後3日で目標エネルギー投与量をENで60%以下しか投与されてない患者	153	152	60名 (45%)	65名 (46%)	4	使用なし	ICU死亡 8(5.0%) 28日死亡 20(13%)	ICU死亡 12(7.0%) 28日死亡 28(18%)	ICU死亡 P = 0.21 28日死亡 P = 0.12
Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults.	Casaer MP	N Engl J Med 2011; 365:506-17. ²⁾	除外基準を満たさないNRS3以上のICU入室患者	2,312	2,328	2,056名 (89%)	2,062名 (89%)	1	8日目以降	ICU死亡 146(6.3%) 院内死亡 251 (10.9%) 90日死亡 255 (11.2%)	ICU死亡 141(6.1%) 院内死亡 242(10.4%) 90日死亡 257(11.2%)	ICU死亡 P = 0.76 院内死亡 P = 0.63 90日死亡 P = 1.0
The tight calorie control study (TICACOS) : a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients.	Singer P	Intensive Care Med 2011;37:601-9. ⁶⁾	3日以上ICU滞在の人工呼吸症例	65	65	14名 (22%)	17名 (26%)	1	使用なし	ICU死亡 16(24.6%) 院内死亡 16(28.5%)	ICU死亡 17(26.2%) 院内死亡 27(48.2%)	ICU死亡 P = 1.0 院内死亡 P = 0.023
Parenteral with enteral nutrition in the critically ill.	Bauer P	Intensive Care Med 2000;26 : 893-900. ⁷⁾	ICU患者	60	60	25名 (41.7%)	34名 (56.7%)	4	8日目以降	90日死亡 17(28.3%) 2年死亡 24(40%)	90日死亡 18(30%) 2年死亡 24(40%)	90日死亡 P = 0.84* 2年死亡 P = 0.94

n, number of cases; EN, enteral nutrition; TPN, total parenteral nutrition; VAP, ventilator associated pneumonia; VFD, ventilator free days; SD, standard deviation ; GRV, gastric residual volume(経腸栄養投与量を変更する閾値となる胃の残渣量); NR, not reported.
*文献上記載なく、 χ^2 検定.

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

感染発症数 (%)			ICU 滞在日数			BMI		経腸栄養開始時期 (日)		PN 内容		目標血糖管理
介入群	対照群	P-value	介入群	対照群	P-value	介入群	対象群	介入群	対照群	介入群	対照群	
カテーテル感染： 31 (4.55%) 創部感染： 22 (3.23%) 血流感染症： 39 (5.73%) 腹腔感染： 6 (0.88%) 尿路感染症： 2 (0.29%) 呼吸器感染症： 101 (14.83%) その他： 74 (10.9%)	カテーテル感染： 32 (4.69%) 創部感染： 27 (3.96%) 血流感染症： 33 (4.84%) 腹腔感染： 3 (0.44%) 尿路感染症： 1 (0.15%) 呼吸器感染症： 123 (18.04%) その他： 78 (11.4%)	$P > 0.99$ $P = 0.56$ $P = 0.47$ $P = 0.34$ $P = 0.62$ $P = 0.12$ $P = 0.80$	8.6 (8.2~9.0) mean (95% CI)	9.3 (8.9~9.7) mean (95% CI)	$P = 0.06$	平均27.9	平均28.5	2	1	Kabiven G 19%[34 g amino acids (Vamin 18 Novum), 100 g glucose (Glucose 19%), 40 g lipid (Intralipid 20%)/1.026 mls]	臨床医の選択	< 180 mg/dl
新たな感染： 53 (41.1%)	新たな感染： 36 (29.3%)	$P = 0.05$	7 (3~19) Median (IQR)	5 (2~12) Median (IQR)	$P = 0.09$	平均25	平均25	2	2	OliClinomel (1,000 ml : C160 g, P40 g, F40 g; 1,200 kcal) or Clinimix (1,000 ml : C175 g, P50 g, 900 kcal, NPC : 700 kcal), Baxter	5% glucose	80~110 mg/dl
【4~28日】 肺炎56 (37%) 院内感染： 41 (27%) 【4~8日】 肺炎35 (67%) 血流感染 10 (19%) 泌尿生殖器感染 4 (8%) 腹腔感染 1 (2%) その他2 (4%) 【9~28日】 肺炎22 (46%) 血流感染 9 (19%) 泌尿生殖器感染 7 腹腔感染 8 (17%) その他2 (4%)	【4~28日】 肺炎60 (39%) 院内感染： 58 (38%) 【4~8日】 肺炎28 (65%) 血流感染 6 (14%) 泌尿生殖器感染 2 (5%) 腹腔感染 4 (9%) その他3 (7%) 【9~28日】 肺炎32 (45%) 血流感染 13 (18%) 泌尿生殖器感染 5 (7%) 腹腔感染 8 (11%) その他 13 (18%)	$P = 0.60^*$ $P = 0.0338$	13 ± 10	13 ± 11	$P = 0.2592$	平均25.4	平均26.4	1	1	PN formulas consisted of 0.62~1.37 kcal/ml of energy (20% proteins, 29% lipids [15% medium-chain and 51% carbohydrates], triglycerides)	記載なし	< 153 mg/dl
呼吸器感染症： 447 (19.3%) 血流感染症： 174 (7.5%) 創部感染： 98 (4.2%) 尿路感染： 72 (3.1%) その他 (any)： 605 (26.2%)	呼吸器感染症： 381 (16.4%) 血流感染症： 142 (6.1%) 創部感染： 64 (2.7%) 尿路感染： 60 (2.6%) その他： 531 (22.8%)	呼吸器感染症： $P = 0.009$ 血流感染症： $P = 0.05$ 創部感染： $P = 0.006$ 尿路感染： $P = 0.28$ その他： $P = 0.008$	4 (~9) Median (IQR)	3 (2~7) Median (IQR)	$P = 0.02$	< 20 141 (6.1%) 20 to < 25 890 (38.2%) 25 to < 30 864 (37.1%) 30 to < 40 405 (17.4%) ≥ 40 28 (1.2%)	< 20 135 (5.8%) 20 to < 25 854 (36.9%) 25 to < 30 852 (36.9%) 30 to < 40 430 (18.6%) ≥ 40 42 (1.8%)	2	2	OliClinomel (1,000 ml : C160 g, P40 g, F40 g; 1,200 kcal) or Clinimix (1,000 ml : C175 g, P50 g, 900 kcal, NPC : 700 kcal), Baxter	5% glucose	80~110 mg/dl
VAP： 18 (27.7%) 菌血症： 13 (20.0%) 尿路感染症： 0 (0%) 創部感染： 5 (7.7%) 腹腔感染： 1 (1.5%)	VAP： 9 (13.8%) 菌血症： 8 (12.3%) 尿路感染症： 1 (1.5%) 創部感染： 1 (1.5%) 腹腔感染： 1 (1.5%)	VAP： $P = 0.08$ 菌血症： $P = 0.33$ 尿路感染症： $P = 1.0$ 創部感染： $P = 0.21$ 腹腔感染： $P = 1.0$	17.2 ± 14.6	11.7 ± 8.4	$P = 0.04$	平均27.8	平均27.4	1	1	OliClinomel N6-900E (containing 1,000 kcal/L and 34 g/L protein; Baxter)	記載なし	< 150 mg/dl
呼吸器感染： 28 (47%) 尿路感染： 11 (18.3%)	呼吸器感染： 23 (38.3%) 尿路感染： 16 (26.7%)	呼吸器感染： $P = 0.27^*$ 尿路感染： $P = 0.27^*$	16.9 ± 11.8	17.3 ± 12.8	ns	平均26	平均26	1	1	Vitrimix KV carbohydrate, protein, fat	sodium chloride, 20% intralipid	160~200 mg/dl

Table 2C-2(1) 急性期静脈栄養に関し参考とした論文

論文名称	Early PN Trial ¹⁾	
対象患者数	n=1,372	
対象患者内訳	入室経路 待機手術後：約20% 緊急手術後：約45% 非手術後患者：約35% 基礎疾患 消化管疾患：約60% 循環器疾患：約20%	
年齢	平均68歳	
BMI	平均約28	
APACHE II score	約21	
初期投与エネルギー量設定	Harris-Benedict 計算式からのBEE×ストレス因子 (上限35 kcal/kg/day)	
ICU入室後の2群のエネルギー投与量の推移(平均値：kcal/day) (文献4)から引用改編)		
図の説明	折れ線グラフは、各経過日数における、総エネルギー摂取量の平均値を表す。その中で、実線は、研究プロトコルに従って、患者が静脈栄養を摂取することは許されなかった期間を示す。破線は、患者が静脈栄養も投与されていた期間を示す。	
栄養介入	術後早期の相対的経管栄養禁忌症例への静脈栄養投与	
日数	介入群 (Early PN)	コントロール群 (Standard)
Day 1	TPN製剤のKabiven G 19% 60 ml/hr(1,440 ml/day) [投与組成：蛋白質47.7 g,脂質56.1 g,ブドウ糖561 kcal] 総エネルギー：1,263 kcal/day 非タンパクエネルギー量：1,123 kcal/dayか、設定エネルギー量の低い値を投与	施設の標準的栄養管理法を実施 (入室平均2.8日で栄養療法開始)
Day 2	TPN製剤のKabiven G 19% 80 ml/hr(1,920 ml/day) [投与組成：蛋白質63.3 g,脂質74.8 g,ブドウ糖749 kcal] 総エネルギー：1,684 kcal/day 非タンパクエネルギー量：1,497 kcal/dayか、設定エネルギー量の低い値を投与	
Day 3以降	目標エネルギー量を達成できるようにKabiven G 19%を投与する、必要であれば経管栄養もしくは経口摂取を追加	
介入中止基準	経腸エネルギーが475 kcal以上となった時点	
目標血糖値	180 mg/dl以下	

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

EPaNIC Trial ²⁾		SPN Trial ³⁾	
n=4,640		n=305	
心臓手術後：約60% 腹部手術後：7.5% 移植後：7% (栄養リスク (NRS) ≥3の術後を主体としたICU症例)		ショック：20% 神経系：15% 心臓術後：13% (Day3で経腸栄養投与量が目標の60%に満たない症例)	
平均64歳		平均60歳	
<20：約6%，20 ≤ < 25：約37%，25 ≤ < 30：約37%， 30 ≤ < 35：約18%，40 ≤：約1.5 (BMI<18は除外)		平均約26	
23		約22.5	
女性：年齢>60歳：24 kcal/BW/day, ≤60歳：30 kcal/BW/day 男性：年齢>60歳：30 kcal/BW/day, ≤60歳：36 kcal/BW/day BW (kg) は修正理想体重を使用		女性：25 kcal/IBW/day, 男性：30 kcal/IBW/day 3日目に間接熱量測定で調整	
SPN Trialでは、投与エネルギーの設定は目標値のパーセンテージとして報告されているが、比較を容易にするためにkcalに変換している。EPaNIC Trialでは、静脈栄養が制限されたLate PN群 (実線) では8日目以降に静脈栄養が開始され目標値の100%が投与されている。SPN Trialでは、EN only群 (実線) は、8日目までFull群と異なり静脈栄養が投与されない。9日目以降は、Full群の静脈栄養が中止されている。			
経腸栄養のみでは目標エネルギーを達成できない患者で、静脈栄養をいつから併用するか (48時間以内に開始/7日目まで静脈栄養はしない)		必要エネルギー量の100%を4日目以降にPNを併用して達成すべきか	
介入群 (Early PN)	コントロール群 (Late PN)	介入群 (4日目よりPNを併用)	コントロール群 (EN only)
20%ブドウ糖輸液製剤 ブドウ糖：400 kcal/day	5%ブドウ糖をEarly群と等量負荷	経腸栄養のみ	
20%ブドウ糖輸液製剤 ブドウ糖：800 kcal/day	5%ブドウ糖をEarly群と等量負荷	経腸栄養のみ	
TPN製剤 Oliclinomel (1,000 ml 当たり：蛋白質 40 g, 脂質 40 g, ブドウ糖 640 kcal, 総エネルギー：1,200 kcal, 非タンパクエネルギー量：1,040 kcal) もしくは、Clinimix (1,000 ml 当たり：蛋白質 50 g, ブドウ糖 700 kcal, 総エネルギー：900 kcal, 非タンパクエネルギー量：700 kcal) と経腸栄養を併用して目標エネルギーの100%を投与	経腸栄養, 5%ブドウ糖をEarly群と等量負荷。8日目以降に経腸栄養が不十分な場合は静脈栄養を開始	4日目以降8日目までの5日間、目標エネルギーの経腸栄養不足分を静脈栄養製剤 (0.62~1.37 kcal/ml) [組成：蛋白質20%, 脂肪29%, ブドウ糖51%] で補充する	経腸栄養のみ
経腸栄養エネルギー量が目標投与量の80%以上となる		なし (5日間の目標エネルギー不足分の静脈栄養補充)	
80~110 mg/dl		154 mg/dl以下	

Table 2C-2(2) 急性期静脈栄養に関し参考とした論文(つづき)

Outcome		
死亡率	ns(ICU内, 60日どちらにおいても)	
新たな感染症	ns (各臓器および部位別において, 新たな感染症発症率に有意差なし)	
人工呼吸器装着期間	early PNで短縮 (7.26 days : 7.73 days $P=0.01$)	
ICU在室日数	ns (8.6d : 9.3d $P=0.06$)	
論文のLevel	クオリティ A	

注) SPN, supplemental parenteral nutrition; NRS, nutrition risk screening; n, number of cases; ns, not significant.

討した。結果、本ガイドラインの静脈栄養の推奨作成の参照とすべきは、以下の3論文であると結論を得た^{1)~3)}。

以下、この3論文に基づき「C. 静脈栄養」の章の1.から4.までの項目の推奨を行うこととした。

各論文の詳細を「一覧表」にまとめた (Table 2C-2)。以下に3論文の概略、特徴を記載した。

Early PN Trial¹⁾: EPaNIC Trialの後に発表された論文である。患者内訳では、内科系、外科系症例が比較的バランス良く組み込まれており、入室期間も8~9日で本邦ICUの実態に近いといえる。静脈栄養組成は初期から3大栄養素が投与されている。静脈栄養は経腸栄養エネルギーが475 kcal以上になるとその時点で中止されている。その結果、介入により人工呼吸器装着期間の短縮、血小板減少期間の短縮、筋力低下/脂肪喪失量の減少が有意に認められた。早期に静脈栄養を開始しても予後は悪化しない。

EPaNIC Trial²⁾: 北米 (アメリカおよびカナダ) と欧州のガイドラインにおいて、経腸栄養不足時の静脈栄養開始の推奨時期 (北米: 最初の1週間は行わない [late PN], 欧州: 十分なエネルギー摂取ができない場合には2日以内に開始する [early PN]) に差異があった。この問題の解決のため本研究が行われた。EPaNIC Trialは、7施設で行われた多施設無作為化比較試験であり、ICUに入室し nutrition risk screening (NRS)⁸⁾が3以上であった4,640患者 (BMI 18未満の患者は除外) を対象とし、理想体重あたりの投与目標エネルギー量の予測式を用いて設定された栄養投与量 (60歳未満の男 36 kcal/kg/day, 女 30 kcal/kg/day, 60歳以上の男 30 kcal/kg/day, 女 24 kcal/kg/day) を目標に可能な限り経腸栄養を行った際、目標エネルギー量との不足分を補う静脈栄養を48時間以内に開始する群 (early群) と初期7日間はビタミン・微量元

素の投与のみとし8日目以降に開始する群 (Late群) を比較した (Fig. 2C-1)。対象患者の多くが心臓外科術患者であり、術後のICU在室日数も3~4日と、他の2つの研究 (他はそれぞれ約8日, 13日) と比べても短い。これは、重症患者ではなく術後ICU患者を中心とした研究であると考えられる。栄養組成は、初期2日間の静脈栄養はブドウ糖のみが投与され、それ以後は3大栄養素を含有したTPN製剤が用いられている。またこの研究のみ血糖値管理に、現状で推奨されていない強化インスリン療法が用いられている。結果は、early PN群で死亡率にこそ差がなかったが、新たな感染症の増加、人工呼吸器装着期間の延長、ICU在室日数の延長を認めた。また、外科的な理由で早期経腸栄養が禁忌であり、7日目まで実施できなかった517名においても、early PN群で感染症発生頻度の増加、在室日数の延長を認めた。本論文のエビデンス評価は、術後ICU患者を中心とした研究であるため、クオリティA (RCTが相当) から1段階下げてクオリティBとした。

SPN Trial³⁾: 前2編に比べ、小規模研究である。また主要アウトカムである感染症発症率の検討期間が入室9日~28日目と設定され、この期間では介入群 (4日目以降5日間の静脈栄養追加によるフルカロリー投与) で有意の減少があるとしている。しかし、本来感染症発症率の検討期間は入室時からとすべきであり、その場合には両群間に有意差はない。またEN only群でも3日目にはすでに、おおよそ20 kcal/kg/dayが投与されている (Table 2C-2中に示したエネルギー投与量の推移参照)。この値は、Early PN Trial, EPaNIC Trialにおける静脈栄養中止基準とほぼ同等の値である。なお4日~8日目のエネルギー充足率はfull群で103%, EN only群でも77%である。症例数、感染症発生率の検討期間の点を考慮し、エビデンス評価はク

ns (ICU内, 院内, 90日以内)	ns(ICU内, 院内どちらにおいても)
Early PN群において発生頻度は有意に高い 早期経腸栄養が不可能であった517名の患者でも Early PN群において感染症の発生頻度は有意(29.9% : 40.2% $P=0.01$)に高かった	day9からday28 : 介入群で減少入室時から day 28では : ns
Early PNで延長[ex. 2日以上の呼吸管理頻度 36.3% : 40.1%(0.006)]	ns
Early PNで延長 (4 days : 3 days) さらに早期経腸栄養が不可能であった517名の患者でも, early PN群で退室遅延をみとめた (hazard ratio,1.20)	13 days : 13 days (ns)
クオリティB (1.対象が待機手術後患者であり, ICU在室日数が短い。 2. IITを行っている)	クオリティC (1.感染症発症の検討期間に疑義がある 2.検討症例数が, 片群150症例程度であり他2論文より少ない)

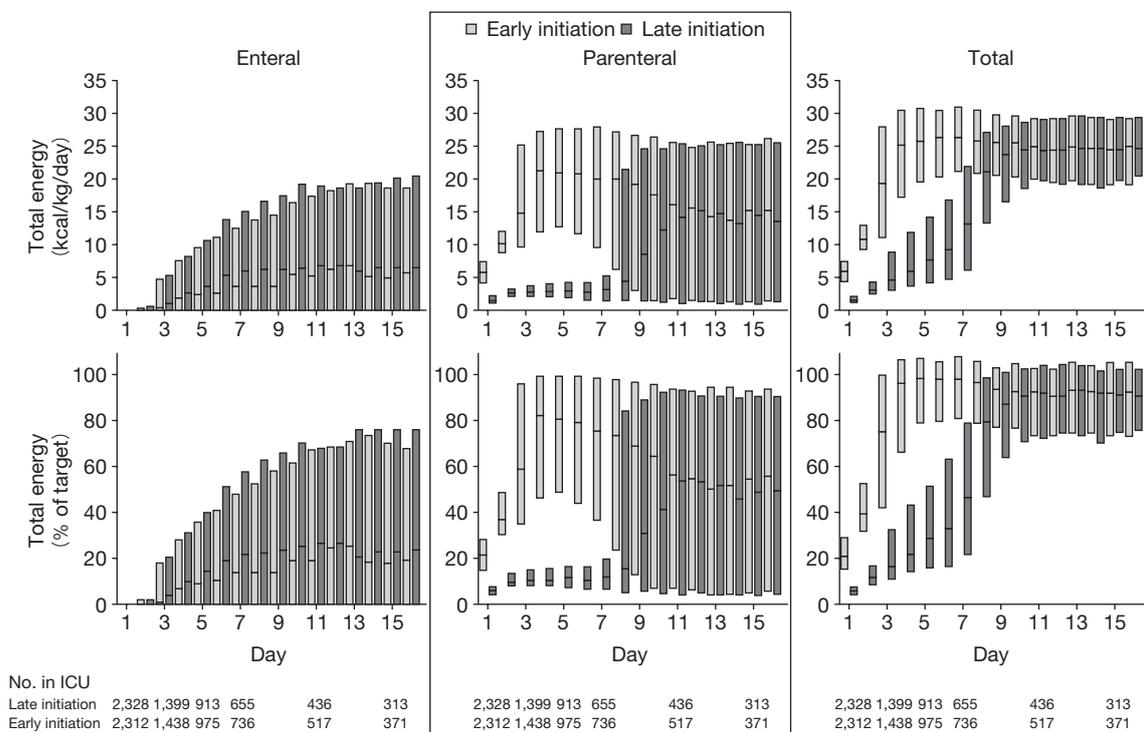


Fig. 2C-1 EPaNIC Trialにおける各群の継続的、投与ルート別平均投与エネルギー量(文献2)から引用)

オリティA (RCTが相当) から2段階下げてクオリティCとした。

検討3論文の対象患者はいずれもBMI28前後であり, 本邦のICU症例のBMI分布とは異っており, そのまま当てはめるには注意を要する。

なお, systematic reviewによるforrest plotの図は, 現在, 論文作成中であり, アクセプトの後に公開する。

1. 静脈栄養の適応

CQ1 : 静脈栄養の適応患者は?

A1 : 重症化前に低栄養がない患者において, 初期1週間に経腸栄養が20 kcal/hr以上投与できれば, 目標

量達成を目的とした静脈栄養を行わないことを弱く推奨する。(2B) (作成方法B)

解説 : 現状での研究結果は対立しており, このCQに対し確定的な結論を出すことは困難である。その上で, 経腸栄養による最低エネルギー投与量の数値には, まずEarly PN Trialの静脈栄養の介入中止基準値を参考にした。Early PN Trialでは入室3日以降に経腸(経口)栄養が475 kcal以上であれば, 静脈栄養を中止しても, 予後は少なくとも悪化はしない。次に急性肺障害症例での初期経腸栄養エネルギー投与量の多寡を検討したEDEN study⁹⁾ (N = 1,000,年齢 : 52歳, BMI : 30, 内科系疾患 : 60%)を参考にした (Fig. 2C-2, 文

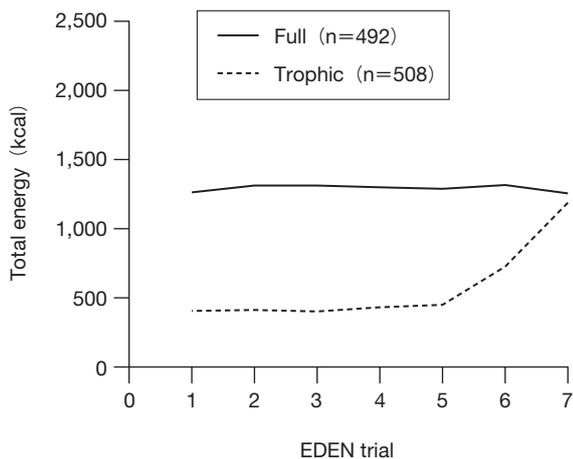


Fig. 2C-2 EDEN Trialにおける各群の投与エネルギー量の継時的推移

献8)からの引用)。この研究は経腸栄養に限られるが、エネルギー制限(trophic)群(最低400 kcal/day, 上限は必要エネルギー量の25%)でも主要臨床outcome(人工呼吸器装着期間, 60日死亡率, 感染症発生率)では、フル摂取群(最低1,300 kcal/day, 上限は必要エネルギー量の80%)と有意差がなかった。

以上から侵襲後1週間は、経腸栄養の投与量が平均20 kcal/hr以上の持続投与の患者では静脈栄養を行わないことを弱く推奨する。言い換えれば、初期1週間において、持続的な経腸栄養によるエネルギー投与量が平均20 kcal/hr未満の患者では、目標量達成を目的とした静脈栄養を行ってもよい。なお、経腸栄養を間歇的に投与する場合の静脈栄養併用に関する研究はない。

2. 静脈栄養の開始時期

CQ2: 静脈栄養の開始時期は?

A2: 持続的な経腸栄養によるエネルギー投与量が平均20 kcal/hr未満の症例での静脈栄養の開始時期は明確ではない。(unknown field) (作成方法B)

解説: 侵襲下に産生されるストレスホルモン(カテコラミン, グルカゴン, 成長ホルモン, コルチゾール, およびサイトカイン)の影響によりいわゆる内因性エネルギーが消費される。それは、貯蔵糖質であるグリコーゲン, 体脂肪, 体蛋白から動員供給されるが、肝臓で貯蔵されているグリコーゲンは400 kcalであり、2日以内に枯渇する(筋肉に貯蔵されているグリコーゲンは筋肉内でのみ消費される)^{10,11)}。以後、体蛋白を節約し内因性脂肪を燃焼させるには、TCAサイクル中のオキサロ酢酸が必須であり¹²⁾、そのためには、最低限400~600 kcal/day(ブドウ糖100~150 g/

day)を投与することで30%の体蛋白の構成成分である糖原性アミノ酸消費が抑制できる¹³⁾。その効果を期待して侵襲時にもブドウ糖で100~150 g/dayの投与が必要とされる。

侵襲早期の静脈栄養の目的は、有害となる過剰栄養を避けつつ、摂取エネルギー不足による悪影響^{14,15)}を回避することにある。本CQに対して、以下の情報は参考にするべきと考えられる。

EPaNIC Trialの対象患者の内、早期経腸栄養投与が外科的理由で不可能であった517名を対象としたサブグループ解析では、late PN群では、early PN群よりも、感染症の発生頻度が有意に低く(late vs. early; 29.9% vs. 40.2%, $P = 0.01$), 早期退室の割合が高かった(ハザード比1.20, $P = 0.05$)。Late PN群では、1日目100 kcal, 2日目200 kcalのブドウ糖が投与され、以後early PN群と等容量の5%ブドウ糖投与が継続している(Fig. 2C-2, 文献2)からの引用参照)。したがって、ICU在室期間3日程度の外科術後患者の初期1週間は、1日目400 kcal, 2日目800 kcalのブドウ糖を投与し、3日目から経腸と静脈栄養を合わせて、目標エネルギーを投与するよりも、経腸栄養に加えて静脈栄養投与量を200 kcal程度とする方が望ましいことが示唆される。

Early PN Trialでは、入室初日から3大栄養素を含有した静脈栄養を投与し3日目に目標投与量に達する栄養療法は、標準的栄養療法群と比較して、わずかだが人工呼吸器装着期間の減少などの効果が得られることが示されている。

EPaNIC TrialとEarly PN Trialを比較すると、両者には、対象患者、3大栄養素の投与開始日、目標エネルギー投与量に差があり、これらが異なる結果を生じた原因となった可能性がある。また、Early PN Trialでは経腸栄養が475 kcalを超えた場合には静脈栄養を中止しているが、EPaNIC Trialでは経腸栄養投与量が目標エネルギー量の80%に達した後に中止されている。

SPN Trialは、3日目までにすでに経腸栄養で1,000 kcal程度が投与されているので、本項の検討には適さない。

持続的な経腸栄養によるエネルギー投与量が475 kcal/day(持続投与で約20 kcal/hr)未満の症例では、EPaNIC Trialでは早期静脈栄養は予後悪化を、Early PN trialでは予後改善効果を示しており、今のところ、どの時点で静脈栄養を開始するのが最適であるかに関して、エビデンスに基づく推奨は行い得ない。

最終的には、以上の各論文における対象患者、3大

栄養素投与の開始日、目標エネルギー投与量、静脈栄養中止基準などの研究方法、その結果を考慮し、臨床判断に基づき、個々の患者にとっての有益性を考慮し決定されるべきである。なお、経腸栄養が間歇的に投与されている場合の至適静脈栄養開始時期に関する研究はない。

3. 静脈栄養の目標エネルギー投与量

CQ3：静脈栄養のエネルギー投与量は？

A3：急性期における静脈栄養の至適エネルギー投与量は明確ではない。(unknown field) (作成方法B)

解説：3つの論文とも、初期エネルギー投与量設定では、Harris-Benedictの計算式、もしくは簡易計算式を用いている(ただしSPN Trialでは、3日目に間接熱量測定の結果で修正)が、その各々の有効性に関する検討はない。

Early PN Trialでは、介入群で3日目までに設定目標値に達する3大栄養素含有の静脈栄養投与が行われており、かつ臨床的効果も得られている。よって、この介入法からは、入室初日から3大栄養素を含有した静脈栄養を開始し、3日目からは、経腸栄養+静脈栄養で目標エネルギー量に達する栄養管理は有効である可能性を示している。ただし、経腸栄養が475 kcal以上になった時点で静脈栄養による追加を中止している。よって、この介入法からは、その期間における望ましい静脈栄養投与量は導きがたい。

一方、EPaNIC Trialにおいては、介入群のearly PNでは3日目以降7日目まで目標エネルギー量の100%になるべく静脈栄養を補充した。死亡率では差はなかったが、それ以外のあらゆるアウトカムが不良であった。また、EPaNIC Trialの対象患者の内、早期経腸栄養投与が外科的理由で不可能であった517名を対象としたサブグループ解析でも、early PN群と比較して、7日間静脈栄養を行わなかったlate PN群で感染症の発生頻度が有意に低く、早期退室の割合も高くなっている(CQ2でも解説した)。なお、late PN群では、初日から継続的に5%ブドウ糖が補充されており、そのエネルギー量は300超kcal/day程度である(Fig. 2C-1, 黒枠内参照)。

また、SPN Trialでは、full(介入)群で、3日目から7日目までの5日間に設定目標値に達する3大栄養素含有の静脈栄養投与が行われ、感染症の発生が減少(9~28日目)、もしくは変化なし(1~28日目)であり、静脈栄養補充の有害性は認められない。ただし、3日目の時点で、両群とも経腸栄養が1,000 kcal/day程度投与されているとおり、CQ1の推奨に従えば、SPN

Trialの対象症例には静脈栄養は必要ないと言える。よって、SPN Trialの結果からは、静脈栄養時のエネルギー投与量は推測しがたい。

以上の考察より、静脈栄養のエネルギー投与量は未解決の問題である。

静脈栄養の投与上限に関しては、3つの論文の結果は一致していない。しかしEPaNIC Trialの有害事象を考慮し、栄養リスクの高い症例などに対象を限定し、経腸栄養の不足分を補う目的で静脈栄養を実施する場合(SPAN)にも、設定目標値100%を目指す投与は避けるべきであろうと考えられる。

現状においては急性期のエネルギー投与量は、個々の患者の病態、栄養状態を勘案し、エネルギー投与量の多寡による有益性および有害性を考慮し決定されるべきである。

4. 静脈栄養の組成

CQ4：静脈栄養時の組成はいかにすべきか？

A3：静脈栄養を実施する場合にはブドウ糖輸液単独では行わないことを弱く推奨する。(1C) (作成方法E-3)

(アミノ酸、脂肪に関しては2A-4, 2E-1, 2E-2, 2E-3, 2F-4, 2F-5, 2F-6を参照のこと)。

解説：Early PN TrialとEPaNICおよびSPN Trialの結果の比較から(Table 2C-2参照)、少なくともブドウ糖単独の静脈栄養は推奨できない

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. *N Engl J Med* 2014;370:2450-1.
- 5) Langouche L, Vander Perre S, Marques M, et al. Impact of early nutrient restriction during critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1006-13.
- 6) 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.
- 7) Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, et al. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26:893-900.
- 8) Kondrup J, Allison SP, Elia M, et al. ESPEN guidelines

- for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22:415-21.
- 9) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA 2012;307:795-803.
 - 10) Simon PA, Camilo ME. Carbohydrate metabolism. In: Sobotka L, editor. Basics in clinical nutrition, 4th edition (ESPEN blue book). Prague: House Galén; 2004. p. 103-7.
 - 11) Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. 入村達郎, 岡山博人, 清水孝雄, 他監訳. 各臓器での代謝のあり方は, それぞれ独特である. ストライヤー生化学 第5版. 東京: 東京化学同人; 2004. p. 857-60.
 - 12) Gropper SS, Simth JL. Interrrelationship of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism. In: Advanced Nutrition and Human Metabolism. 6th edition. California: Wadsworth; 2013. p. 249-50.
 - 13) Matarese LE, Gottschlich MM. Protein and Amino Acid. In: Contemporary Nutrition Support Practice 2nd edition. Philadelphia: Sanders; 2003. p. 94-6.
 - 14) Villet S, Chioloro RL, Bollmann MD, et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. Clin Nutr 2005;24: 502-9.
 - 15) Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Intensive Care Med 2009;35:1728-37.

5. ビタミン, 微量元素, セレン, refeeding syndrome

CQ5: ビタミン, 微量元素の投与を重症度の高い集中治療患者に行うべきか?

A5: 重症度の高い集中治療患者への総合ビタミン剤, 微量元素製剤の通常量の投与を強く推奨するが, 投与推奨量を決定する十分なデータはない(1B) (作成方法C)

Refeeding syndromeを起こすことが予測される患者には血中リン, マグネシウム, カリウムのモニタリングを推奨する。(1C) (作成方法H)。

解説: 一般的に静脈栄養をある一定期間以上行う場合, 総合ビタミン剤, 微量元素の投与は必ず行うべきである。重症度の高い集中治療患者では健常人よりもビタミン, 微量元素の必要量が多くなっていると考えられていて, 抗酸化ビタミン(ビタミンC, ビタミンE), 微量元素(セレン, 亜鉛, 銅)は通常量よりも多く補充することで重症度の高い集中治療患者の予後を改善することを検証する多くの臨床研究が行われてきた。メタ解析でも抗酸化物質の有用性を示す結果が得られているが, これら臨床研究では, 抗酸化物質, ビタミンの組み合わせや量が異なり, 投与推奨量を決定するには十分なデータがない¹⁾。市販の微量元素は銅, ヨウ素, 鉄, マンガン, 亜鉛で構成されているが, 厚生労働省健康局が呈示している「日本人の食事摂取基準」(2015)に記載されている微量元素のうち, クロム, モリブデン, セレンが含有されていないことは注意する必要がある。

微量元素の中でも, 特に重症患者に対するセレンの補充療法が注目されてきた。セレンは抗酸化作用の酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼの構成成分, 甲状腺ホルモンの代謝, 免疫能などに関与する。感染や臓器障害を有する重症患者では血中セレン濃度の低下が認められ, 死亡率などが高くなる^{2),3)}。血中セレン濃度に関しては欧州, 北米など地域により差があることが報告されている⁴⁾。Angstwurmらは, 249例を対象としたRCTでセレン1,000 $\mu\text{g}/\text{day}$ の経静脈投与を14日間投与して有効性を検討した⁵⁾。プロトコルを遵守した189例での検討では, 28日後の死亡率は有意に低かった(42.4% vs. 56.7%, $P = 0.049$)。重症な54例(APACHE III > 102)のサブ解析では死亡率: 55.6% vs. 81.5%, ($P = 0.04$), 4臓器以上の臓器障害を伴う83例では死亡率: 42.5% vs. 65.1%, ($P = 0.039$), DICを伴う敗血症性ショック82例では死亡率: 40.5% vs. 66.7% ($P = 0.018$)であった。一方, 高容量のセレンは臓器障害を悪化させる可能性が示され

ている。Forcevilleらは敗血症性ショック60例を対象とし、初日にセレン4,000 μg の経静脈投与した後1,000 $\mu\text{g}/\text{day}$ の経静脈もしくは経腸投与を9日間投与した群と生食群を検討した⁶⁾。高容量のセレン投与群は死亡率は同等であったが、多臓器障害の発生頻度が高い傾向があった(32% vs. 14%, $P=0.091$)。近年の大規模なRCTとしては、SIGNET TrialとREDOX Studyが行われた。ICU患者500例を対象としたスコットランドのRCTであるSIGNETでは、セレン500 $\mu\text{g}/\text{day}$ の経静脈投与では非投与群と比べて死亡率に差を認めなかったが、セレン500 $\mu\text{g}/\text{day}$ の経静脈投与を5日以上投与した群では非投与群に比べて14日以内の感染症合併頻度低下が示された⁷⁾。REDOX Studyではセレン(500 $\mu\text{g}/\text{day}$)の経静脈投与かつセレン(300 μg)、亜鉛(2 mg)、 β カロチン(10 mg)、ビタミンE(500 mg)、ビタミンC(1,500 mg)の経腸投与した群では、非投与群に比べてアウトカムに差を認めなかった⁸⁾。Schneiderらは敗血症、SIRS患者を対象にセレンを含む抗酸化物質の経腸投与に関する比較を行った⁹⁾。セレン(300 μg)、亜鉛(20 mg)、ビタミンC(1,500 mg)、ビタミンE(500 mg)の投与に対し、セレン(16.7 μg)、亜鉛(3 mg)、ビタミンC(16.7 mg)、ビタミンE(3.25 mg)を含む製品を投与して比較したが、死亡率に差はなかった。

セレンの経腸投与に関する臨床研究が少ない。セレンの経静脈的投与に関して、セレン投与群と非投与群を比較したRCTが7つ^{5),6),10)~14)}、セレン投与高容量群と低容量群を比較したRCTが4つ^{7),15)~17)}、セレンと他の抗酸化物質を併せて用いたRCTが5つある^{8),18)~21)}。セレンの投与量や投与方法がそれぞれのRCTで異なるが、セレン投与に関する16論文のメタ解析では死亡率に影響を認めなかった。サブ解析により死亡率低下と関連していたのは、セレン単独投与とセレン投与の際にローディングドーズを用いた場合であった。本邦では経静脈的投与のセレン製剤は市販されていないため、経静脈投与をする場合は施設における製剤(亜セレン酸ナトリウム)の作成とIRBの承認などが必要となり、一般的な投与方法では未だない。中心静脈用の微量元素製剤はセレンが含まれていないことに注意する必要がある。以上よりセレン投与に関しては経静脈、経腸投与ともに投与量を含めて、未だunknown fieldである。

飢餓状態の患者、栄養中断をしている患者に栄養投与の再開をする際にrefeeding syndromeの発症に注意をする必要がある^{22)~24)}。イギリスのNational Health Service(国営医療サービス事業)はrefeeding

syndromeのリスクとして、慢性的な栄養不良患者、10%以上の急激な体重減少患者、7~10日以上のおぼろげな栄養投与患者に注意を挙げている。さらに、具体的なリスクの患者群として、感染症、外科手術、褥瘡、癌などを併せている患者、手術後、集中治療などストレス下にある患者、長期間絶食にしている患者、神経性食思不振症、慢性的なアルコール依存の患者、カリウム・マグネシウム・リンの電解質異常の患者、栄養障害を来しやすい高齢者を挙げている。低リン血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症など電解質異常、不整脈、心不全、肺水腫、肝機能異常など臓器障害、血管透過性の亢進などrefeeding syndromeが発症すると時に致死的となる。Anorexia nervosaにて集中治療を要する患者68人中7人がrefeeding syndromeを発症したとの報告があり、電解質異常が関与して多臓器障害を呈した死者数は5名であった²³⁾。集中治療を要する患者に対する血中リン、マグネシウム、カリウム濃度のモニタリングにより早期に発見することが大切である。

文 献

- 1) Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, et al. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005;31:327-37.
- 2) Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-44.
- 3) Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al. Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis and multiple failure. *Br J Anaesth* 2007;98:775-84.
- 4) Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet* 2012;379:1256-68.
- 5) Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:118-26.
- 6) Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007;11:R73.
- 7) Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al; Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.
- 8) 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.
- 9) 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.

- 10) Kuklinski B, Buchner M, Schweder R, et al. Acute pancreatitis—a free radical disease. Decrease in fatality with sodium selenite (Na₂SeO₃) therapy. *Z Gesamte Inn Med* 1991;46:S145-9.
- 11) Zimmermann T, Albrecht S, Kühne H, et al. Selenium administration in patients with sepsis syndrome. A prospective randomized study. *Med Klin* 1997;92 Suppl 3:3-4.
- 12) Berger MM, Baines M, Chioléro RL, et al. Influence of early trace element and vitamin E supplements on antioxidant status after major trauma: a controlled trial. *Nutrition Research* 2001;21:41-54.
- 13) El-Attar M, Said M, El-Assal G, et al. Serum trace element levels in COPD patient: the relation between trace element supplementation and period of mechanical ventilation in a randomized controlled trial. *Respirology* 2009;14:1180-7.
- 14) Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al. High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011;37:1120-7.
- 15) Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, et al. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807-13.
- 16) Mishra V, Baines M, Perry SE, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007;26:41-50.
- 17) Valenta J, Brodska H, Drabek T, et al. High-dose selenium substitution in sepsis: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2011;37:808-15.
- 18) Berger MM, Spertini F, Shenkin A, et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;68:365-71.
- 19) Porter JM, Ivatury RR, Azimuddin K, et al. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surg* 1999;65:478-83.
- 20) Berger MM, Baines M, Raffoul W, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1293-300.
- 21) Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care* 2008;12:R101.
- 22) Bugg NC, Jones JA. Hypophosphatemia. Pathophysiology, effects and management on the intensive care unit. *Anaesthesia* 1998;53:895-902.
- 23) Vignaud M, Constantin J, Ruivard M, et al. Refeeding syndrome influences outcome of anorexia nervosa patients in intensive care unit: an observational study. *Critical Care* 2010;14:R172.
- 24) Jian-an R, Yao M, Ge-fei W, et al. Enteral refeeding syndrome after long-term total parenteral nutrition. *Chin Med J* 2006;119:1856-60.

6. 静脈栄養時の投与ルート(中心静脈, 末梢静脈)

CQ6: 静脈栄養時に, 中心静脈アクセスを使用すべき場合は?

A6: 中心静脈ルートは, 浸透圧比3以上の輸液製剤を用いる場合に使用することを強く推奨する。(1D) (作成方法H)

(補足) 15%未満のブドウ糖液, アミノ酸製剤, 脂肪乳剤の浸透圧比は3未満であり末梢ルートから投与可能である。また, ビタミン製剤, 微量元素は希釈輸液剤の浸透圧比が3未満であれば末梢ルートからも投与可能である。

解説: 静脈栄養により必要量の栄養素を賄う場合には, 投与する栄養輸液ではブドウ糖濃度(5%ブドウ糖輸液で等張=浸透圧比1=280 mOsm/l)を上げることにより浸透圧値が高くなる。浸透圧比 ≥ 3 の場合には, 中心静脈ルートを必要とする。末梢静脈からの栄養投与は, 必要エネルギー量の一定割合を補うことで負のエネルギーバランスの低減を目的としており, 低浸透圧(<850 mOsm/l: 血漿浸透圧の約3倍以内)の輸液製剤が用いられる。例えば, 10%ブドウ糖液に各種電解質液を混注する場合にも浸透圧比3を超えない注意が必要である。

ビタミン, ミネラル, 微量元素の補充は, 希釈の輸液製剤の浸透圧比により末梢ルートでは制限があるが, 浸透圧比<3の場合どちらのルートからでも可能である。(Table 2C-3)

D. 経腸栄養耐性の評価

1. 腸管蠕動の確認

CQ1: 経腸栄養を開始の条件として腸管蠕動があることを確認するか?

A1: 腸管蠕動の確認を経腸栄養開始の条件としないことを強く推奨する。(1B) (作成方法A)

解説: 腸蠕動音, 排便・排ガスの確認が取れなくても, ICU入室48時間以内に早期経腸栄養を安全に開始することが可能であると報告されている^{1)~10)}。ただし, これらの対象の多くが外科術後患者である点を考慮する必要がある。腸管蠕動の有無は経腸栄養開始の判断基準にはならず, 経腸栄養そのものが腸管運動を促進する。

ICU入室症例の30~70%の症例で消化管機能異常が発生し, それは疾患, 発症前の患者の状態, 使用される呼吸器のモード, 使用薬剤, 代謝の状態などが要因となる¹¹⁾。ICU 症例や術後の消化管機能不全は3つの要因, すなわち, ①粘膜バリア層の破綻, ②蠕動低下と粘膜層の萎縮, ③腸管関連リンパ組織(GALT)容量の減少に分類される。一般に経腸栄養開始の基準となる腸管蠕動音は, 腸管運動を知る唯一のサインではあるが, 腸管インテグリティ, 腸管のバリア機能, 栄養吸収能を示唆するサインではない。

患者の血行動態が安定している限り, 軽度~中等度のイレウスに対して経腸栄養を投与しても安全であり適正である¹²⁾。循環状態が安定した後, 腸管蠕動音が聴取できる以前に経腸栄養を開始した場合, 72 時

Table 2C-3 各種栄養関連輸液製剤の末梢静脈投与ルートからの投与の可否

製剤	末梢静脈耐用性 からみた可否	注意点	
ブドウ糖輸液	$\leq 15\%$	○	市販製剤は5%, 10%
	$15\% <$	×	市販製剤は20%, 30%, 40%, 50%, 70%
アミノ酸製剤(アミノ酸輸液製剤, 腎不全・肝不全用アミノ酸製剤)	○	ただしプロテアミン12は, TPN混注前提で, 浸透圧比6	
脂肪乳剤(ダイズ油由来10%, 20%製剤)	○	インラインフィルター使用時には脂肪乳化剤用フィルター(孔径 $1.2\mu\text{m}$)を使用する。10%, 20%とも浸透圧比1に調整されている	
高カロリー輸液(TPN)用製剤	×	すべての製剤で, 浸透圧比4以上	
2.7~3%アミノ酸加維持液	○	浸透圧比2.5~3	
10~12.5%糖加維持液	○	浸透圧比2.5~3	
微量元素	○	直接静脈内に投与せず, 希釈して点滴静注で使用	
ビタミン類	○	500 ml以上の輸液に希釈して点滴静注で使用。静注では水溶性ビタミンは速やかに尿中に排泄されてしまう。	

TPN, total parenteral nutrition.

間以内の目標設定値への達成率は30～85%とばらついているが、Kozarらは、各施設の実情に合った経腸栄養プロトコルを用いれば、目標投与量の70～85%に達すると報告している¹³⁾。

文 献

- 1) Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma--a prospective, randomized study. *J Trauma* 1986;26:874-81.
- 2) Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al. Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990;51:1035-9.
- 3) Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al. Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993;34:639-43.
- 4) Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V. Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996;79:21-6.
- 5) Singh G, Ram RP, Khanna SK. Early post-operative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998;187:142-6.
- 6) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:145-9.
- 7) Dvorak MF, Noonan VK, Belanger L, et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute cervical spinal cord injury: a pilot study. *Spine* 2004;29:E175-80.
- 8) 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.
- 9) Malhotra A, Mathur AK, Gupta S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 2004;50:102-6.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Martindale RG, Maerz LL. Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:290-4.
- 13) Kozar RA, McQuiggan MM, Moore EE, et al. Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by a standardized protocol. *J Surg Res* 2002;104:70-5.

2. 経腸栄養耐性の評価方法

CQ2：経腸栄養に対する耐性(継続できるか?)のモニタリングはどのようにするか?

A2：患者の経腸栄養に対する耐性として、疼痛や腹部膨満感の訴え、理学所見、排ガス・排便、腹部X線写真などをモニタリングする。

経腸栄養の不適切な中止を避ける。

不耐性を示す他の徴候がない場合、随時確認した胃内残量<500 mlであれば経腸栄養を中断しない。

不適切な栄養投与や麻痺性イレウスの長期化を防ぐために、診断や処置に伴う絶食期間を最小限にとどめる。

以上のことをすべて弱く推奨する。(2C)(作成方法A)
解説：絶食や経腸栄養の中止によってイレウスが増悪する可能性がある。経腸栄養の中断理由の1/3は患者の不耐性(このうち真の不耐性といえるのは半数のみ)、その他の中断理由の1/3は検査や処置に伴う深夜以降の中止であり、残りの中断理由は胃内残量の増加およびチューブの交換である¹⁾。

胃内残量は、肺炎の発症率^{2)~4)}、胃排出能^{5)~7)}、逆流や誤嚥の発症率⁸⁾とはあまり相関しない。胃内容物残量のカットオフ値を下げててもこのような合併症を防ぐことはできず、むしろ、不適切な中断につながるため、経腸栄養の投与量が減少する²⁾。胃内残量が200～500 mlであれば十分注意して、誤嚥のリスクを低減するための対策を指示すべきである(2H-2参照)。他の不耐性の徴候がない場合に胃内残量500 ml以内で経腸栄養が中断されないようにすべきである⁹⁾。なお、胃内残量の測定間隔は論文によって異なり(4～6時間ごとの胃管吸引による確認が多かった)、一定の基準はないため、胃内残量の確認は随時行うべきとした。一方、モニタリングの必要性について、Reignierら¹⁰⁾は、胃内残量のモニターを行わなかった群と行った群(<250 ml)を比較したRCTで、死亡率や感染症発生率などに差がなかったと報告している。

文 献

- 1) McClave SA, Sexton LK, Spain DA, et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors impeding adequate delivery. *Crit Care Med* 1999;27:1252-6.
- 2) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.
- 3) Pinilla JC, Samphire J, Arnold C, et al. Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:81-6.
- 4) Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, et al. Gastric

- residual volume during enteral nutrition in ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med* 2010;36:1386-93.
- 5) Tarling MM, Toner CC, Withington PS, et al. A model of gastric emptying using paracetamol absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1997;23:256-60.
 - 6) Landzinski J, Kiser TH, Fish DN, et al. Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs intolerant to gastric nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:45-50.
 - 7) Cohen J, Aharon A, Singer P. The paracetamol absorption test: a useful addition to the enteral nutrition algorithm?. *Clin Nutr* 2000;19:233-6.
 - 8) McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:324-30.
 - 9) McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al. North American summit on aspiration in the critically ill patient: consensus statement. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:S80-5.
 - 10) Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. 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;309:249-56.

3. 経腸栄養投与量の増量の方法

CQ3：経腸栄養を投与目標量まで増量するための方策は？

A3：目標量の達成度を高めるために、経腸栄養療法プロトコルを使用することを弱く推奨する。(2C)
(作成方法A)

解説：①目標注入速度の設定，②より早期の経腸栄養開始法，さらに③胃内残量，④チューブフラッシュの頻度，⑤栄養投与を調節・中止する状態，⑥合併症の取り扱いに関する指示，を定めた看護師などICUスタッフが運用するプロトコルを使用することで，投与される目標量の達成度が上昇することが示されている^{1)~6)}。

早期に経腸栄養を開始することは大切であるが，設定したエネルギー投与量をどのように計画して増量投与するかは検討課題である。積極的に投与量増加を図る場合(少なくとも目標量の80%以上)には，過去に報告されているプロトコル^{7),8)}などを参考に，施設の実情に合ったプロトコルの作成を推奨する。逆に，開始当初からのやみくもな量の投与が有害であることが示されている^{9),10)}。

文 献

- 1) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.
- 2) Kozar RA, McQuiggan MM, Moore EE, et al. Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by a standardized protocol. *J Surg Res* 2002;104:70-5.
- 3) Barr J, Hecht M, Flavin KE, et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest* 2004;125:1446-57.
- 4) Martin CM, Doig GS, Heyland DK, et al; Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 2004;170:197-204.
- 5) Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med* 1997;23:261-6.
- 6) Spain DA, McClave SA, Sexton LK, et al. Infusion protocol improves delivery of enteral tube feeding in the critical care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:288-92.
- 7) 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.
- 8) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307:795-803.

- 9) 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.
- 10) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:174-81.

4. 経腸栄養と誤嚥

CQ4：経腸栄養中の誤嚥の危険度を下げることには？

A4：経腸栄養施行中は逆流や誤嚥のリスクを評価し、逆流や誤嚥のリスクが疑われる症例ではリスクを低減するための手段を講じることを推奨する（推奨度と作成方法はA-1～A-5に個別に記載）。

解説：誤嚥は、経腸栄養に伴う合併症のうち最も注意すべきものである。誤嚥のリスクが高い患者は、①経鼻栄養チューブの使用、②気管チューブと人工呼吸、③年齢>70歳、④意識レベルの低下、⑤看護ケアの不足、⑥入院している病棟（ICUかどうか）、⑦患者の体位、⑧ICUからの移送、⑨口腔ケアの不足、⑩栄養剤の間欠投与など、いくつかの要因によって予測できる¹⁾。肺炎や気管支の細菌定着は、汚染された胃内容物の逆流や誤嚥よりも、汚染された口咽頭分泌物との関連が強い^{2)~4)}。日本集中治療医学会ICU機能評価委員会が作成した「人工呼吸関連肺炎予防バンドル2010改訂版」⁵⁾では、手指衛生の確実な実施、人工呼吸器回路を頻回に交換しない、適切な鎮静・鎮痛（過鎮静の回避）、人工呼吸器離脱のプロトコルや自発呼吸トライアル（spontaneous breathing trial, SBT）、仰臥位の回避、が挙げられている。

文 献

- 1) Rodrigo Casanova MP, Garcia Pena JM. The effect of the composition of the enteral nutrition on infection in the critical patient. *Nutr Hosp* 1997;12:80-4.
- 2) Torres A, el-Ebiary M, Gonzalez J, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:352-7.
- 3) Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, et al. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994;105:878-84.
- 4) Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986;80:827-32.
- 5) 人工呼吸関連肺炎予防バンドル2010改訂版（略：VAPバンドル）。日本集中治療医学会ICU機能評価委員会編。Available from: <http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf>（ガイドライン）

A4-1：経腸栄養を行っている全ての気管挿管患者では、ベッドの頭側(上半身)を30～45°挙上することを弱く推奨する。(1C) (作成方法A)

解説：Drakulovicらの報告¹⁾では、ベッドの頭側(上半身)を30～45°挙上することによって、仰臥位や半臥位に比べて肺炎発症率がそれぞれ23%および5%減少した($P=0.018$)。これを含めて3つのRCTを対象にしたsystematic reviewがある²⁾。人工呼吸器を装着した患者において、24時間の45°の頭側挙上は呼吸器関連肺炎や褥瘡の発症率と死亡率と有意な関連を見いだせなかったが、専門家の意見を集積すると20～45°、望ましくは30°以上の頭側挙上を推奨したと述べている。経腸栄養管理中に限らず、重症患者へのヘッドアップを基本とした体位管理は最も経済的に負担の少ない誤嚥予防対策でもある^{1),3)～5)}(2H-3参照)。医師の指示が明確化されることでより徹底した体位管理ができる⁶⁾。以上を鑑みて、30°を1つの目安とし、医療スタッフがベッドの頭位を定期的に観察することを提案する⁴⁾。

文 献

- 1) 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.
- 2) Niël-Weise BS, P Gastmeier, A Kola, et al; Bed Head Elevation Study Group. An evidence-based recommendation on bed head elevation for mechanically ventilated patients. *Crit Care* 2011;15:R111.
- 3) van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia: a randomized study. *Crit Care Med* 2006;34:396-402.
- 4) Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tubefed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med* 2006;34:1007-15.
- 5) 人工呼吸器関連肺炎予防バンドル2010改訂版(略：VAPバンドル). 日本集中治療医学会ICU機能評価委員会編. Available from: <http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf> (ガイドライン)
- 6) Helman DL Jr, Sherner JH 3rd, Fitzpatrick TM, et al. Effect of standardized orders and provider education on head-of-bed positioning in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2003;31:2285-90.

A4-2：誤嚥のハイリスク患者や経胃投与に不耐性(行うことが困難)を示す患者に対しては、経腸栄養が間欠投与で行われている場合は持続投与に切り替えることを弱く推奨する。(2C) (作成方法A)

解説：質の低い5つの無作為化試験^{1)～5)}で、持続投与と間欠投与での死亡率、感染性発症率、在院日数には有意差がなかったが、持続投与で有意に目標熱量への到達が早く³⁾、下痢の発生頻度が減少した^{2),3)}と報告されている(2H-4参照)。1つのRCTは⁶⁾、持続投与と間欠投与を比較した研究ではないが、間欠投与によるfull doseを目指した経腸栄養を早期に開始すると、晩期(5日目)に開始した場合よりも誤嚥性肺炎のリスクが増加する危険があることが示されている。持続投与時には、経腸栄養ポンプを用いることによって流量の変動を最小限にすることができる。

文 献

- 1) Bonten MJ, Gaillard CA, van der Hulst R, et al. Intermittent enteral feeding: the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:394-9.
- 2) 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.
- 3) Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, et al. Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1981;5:73-5.
- 4) Kocan MJ, Hickisch SM. A comparison of continuous and intermittent enteral nutrition in NICU patients. *J Neurosci Nurs* 1986;18:333-7.
- 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) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:174-81.

A4-3：誤嚥のハイリスク患者や経胃投与に不耐性を示す患者に対しては、投与可能であれば、腸管運動促進薬（メトクロプラミドやエリスロマイシン）や麻薬拮抗薬（ナロキソン）などを開始することを弱く推奨する。（2D）（作成方法A）

解説：腸管蠕動促進薬（メトクロプラミドやエリスロマイシン）の追加は胃排出能および経腸栄養に対する不耐性を改善することが示されているが、ICU患者の予後にはほとんど影響を与えなかった¹⁾。なお、これらの薬剤を投与する際には、メトクロプラミドの副作用として錐体外路症状を生じることがあること、また、腸管蠕動促進のためのエリスロマイシンの投与は保険適応外使用であることなども念頭に置くべきである。

麻薬性鎮痛薬の消化管蠕動抑制作用を拮抗させるために使用したナロキシンの胃管投与では、プラセボ群に比べて有意に人工呼吸関連肺炎発症率の改善、胃管からの逆流の減少、経腸栄養投与量の増加傾向が認められた（死亡率、人工呼吸器装着期間、ICU滞在日数には差なし²⁾）。

本邦では消化管運動改善を目的に、胃内排泄促進ではクエン酸モサプリドや六君子湯などが、大腸蠕動・排便促進目的にはPGF1 α 、大建中湯、ピコスルファートナトリウムなどが、その薬理効果や使用経験に基づき用いられている。

文 献

- 1) 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.
- 2) Meissner W, Dohrn B, Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. *Crit Care Med* 2003;31:776-80.

A4-4：誤嚥のハイリスク患者や経胃投与に不耐性を示す患者に対しては、幽門後経路による栄養投与への切り替えを考慮することを弱く推奨する。（2C）（作成方法A）（2B-CQ3を参照のこと）

解説：経腸栄養の投与経路を胃から小腸へ変えることで逆流や誤嚥の発生率が低減されることが示されている^{1),2)}。無作為化試験3論文^{3)~5)}で、肺炎発症率は小腸投与群での有意な低下が報告されているが、その低減効果はごくわずかであることが示唆されている^{6)~8)}。無作為化試験の2論文^{9),10)}で、ICU在室日数は胃内投与群では有意に短縮したと報告されている。無作為化試験の2論文^{4),5)}で、感染性合併症の有意な減少が示されている。本委員会でもメタ解析を行ったが、死亡率はOR 1.04; 95% CI 0.86~1.26; $I^2 = 0\%$; $P = 0.672$ と差はなく、肺炎の発症は幽門後栄養にて有意に減少した。（OR 0.71; 95% CI, 0.58~0.86; $I^2 = 0\%$; $P < 0.001$ ）（Fig. 2B-1, Fig. 2B-2, Table 2B-1）

一方、胃内投与に比べて小腸（十二指腸）投与で栄養投与量や胃内容停滞が改善するのは重症度のより高い症例に限られるという報告¹¹⁾や、さらに、早期の空腸投与では栄養投与量の増加や肺炎発症率の低下はみられず、逆に軽度の胃出血を増加させるという報告¹²⁾もあることから、ルーチンに小腸投与とする必要はなく、重症度や病態を考慮して必要時に小腸投与を選択すべきである。

また、挿入の簡便さ、早期の開始が可能である点では胃内投与が優れている。十二指腸チューブ挿入による経腸栄養開始の遅れも指摘されており¹³⁾、十二指腸チューブ挿入に時間がかかる場合には胃内投与で早期のEN開始を優先することを考慮すべきである。術中にチューブを小腸へ留置した症例や、胃内投与で各種対策を施しても胃内容排出遅延による胃内残留、胃管からの逆流、嘔吐がある場合には、小腸内投与への切り替えを考慮すべきである。

文 献

- 1) Lien HC, Chang CS, Chen GH. Can percutaneous endoscopic jejunostomy prevent gastroesophageal reflux in patients with preexisting esophagitis?. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3439-43.
- 2) Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495-501.
- 3) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999;27:2525-31.

- 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) Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2010;36:1532-9.
- 6) Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:639-49.
- 7) Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Crit Care* 2003;7:R46-51.
- 8) Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, et al. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:S51-5.
- 9) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:145-9.
- 10) Davies AR, Froome PR, French CJ, et al. Randomized comparison of nasojunal and nasogastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:586-90.
- 11) 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.
- 12) Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, et al; ENTERIC Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojunal with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med* 2012;40:2342-8.
- 13) 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.

A4-5：人工呼吸器関連肺炎のリスクを低減するために本邦で使用できる濃度の口腔洗浄用クロルヘキシジンによる口腔洗浄は行わないことを強く推奨する。(1C) (作成方法F-1)

解説：ASPEN/SCCM 2009に同様の推奨がある。1日2回のクロルヘキシジンを使用した口腔ケアを効果的に行うことにより、心臓手術後の患者の呼吸器感染および院内肺炎が減少したことが報告されている^{1),2)}。ICU患者に関しては、ケアバンドルにクロルヘキシジンによる口腔ケアが含まれる2件の研究において、院内呼吸器感染症が有意に減少した^{3),4)}。

口腔洗浄に用いるクロルヘキシジンはグルコン酸クロルヘキシジンである。クロルヘキシジン洗口液の濃度について、欧米では0.12～0.2%で有効性が報告されているのに対し、本邦で使用できる濃度は欧米の1/100の低濃度(0.002%以下)である(2015年4月現在)。本邦で使用できる濃度では、口腔内細菌に対する有効性はないといわれている。なお、口腔洗浄用のグルコン酸クロルヘキシジンと、消毒用として市販されているクロルヘキシジン(クロルヘキシジナルコール)とを混同しないように注意が必要である。消毒用のクロルヘキシジナルコールは欧米では2%、本邦では1%の濃度のものが市販されているが、いずれも口腔洗浄用のグルコン酸クロルヘキシジンに比べて高濃度である。

誤嚥リスクを低減するための他の手段には、できるだけ鎮静/鎮痛を軽減する、検査や処置のためのICUからの移動を最小限にする、患者/看護師比のより低いユニットへ移動する、などが考えられる^{5),6)}。

文 献

- 1) DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, et al. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* 1996;109:1556-61.
- 2) Houston S, Hougland P, Anderson JJ, et al. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care* 2002;11:567-70.
- 3) Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002;30:2407-12.
- 4) Simmons-Trau D, Cenek P, Counterman J, et al. Reducing VAP with 6 Sigma. *Nurs Manage* 2004;35:41-5.
- 5) McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al. North American summit on aspiration in the critically ill patient: consensus statement. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:S80-5.
- 6) Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004;32:1396-405.

5. 下痢の発生時の対応

CQ5：下痢が発生した場合に何をすべきか？

A5：原因の詳細な評価を行い、その結果に基づいて対応することを強く推奨する。(1D) (作成方法F-1)

解説：重症患者において下痢はごく一般的に見られる症状である。明確な下痢の診断基準というものはないが、一般的には便回数(≥3~5回/day)や排便量(≥200~300 g/day)などが用いられている。下痢は集中治療患者における負のエネルギーバランスに関連している。Strack van Schijndelら¹⁾は、1日排便量≥250 gは栄養不足の指標になると報告し、さらに、Wierdsmaら²⁾は、便の性状にかかわらず排便量が多いほど便中への栄養成分の喪失量が増加し、1日排便量≥350 gの症例でエネルギーおよび蛋白が不足するリスクが高いため、毎日の排便量の測定が有用であると報告している。重症患者における栄養不足は免疫機能の低下、感染性合併症の発症リスクの増加、死亡率の増加に関連するため、排便量をある程度抑制し、栄養不足を改善することは重症患者の経腸栄養管理を行う上で重要である。

下痢はその病理学的な特徴から、分泌性、運動性、滲出性、浸透圧性に分類される。さらに、感染の有無によって治療法が異なってくるため、感染性と非感染性にも分けられる。

静脈栄養に比べて、経腸栄養では消化管粘膜の構造・機能をより良好に維持できるため、下痢の発生が抑えられるといわれているが、経腸栄養を行っている重症患者に下痢が生じた場合、①ソルビトールなどの高浸透圧性の薬品の過剰摂取、②広域抗菌薬の使用、③*C. difficile*感染症あるいは関連下痢症、④他の感染原因に関する鑑別を速やかに行うべきである³⁾。院内感染による下痢の多くは軽度あるいは自制できる程度である。

下痢の評価として、①腹部診察、②便中白血球、③排便量の計測、④*C. difficile*の便培養(あるいは毒素検査)、⑤血清電解質検査(過剰な電解質喪失や脱水の評価)、⑥投与薬剤の再評価、を行うべきである。浸透圧性下痢からの感染性下痢の鑑別を試みるべきである⁴⁾。

経腸栄養に伴う下痢に関して、投与経路の違い(経胃投与か、経空腸投与か)による下痢の発生については差がないと報告されている^{5),6)}。経腸栄養の投与方法に関して、ポンプを用いた持続投与では間欠投与に比べて下痢の発生が抑えられる^{7)~9)}と報告されている(下痢が生じてからはその効果は得られなかった^{8),9)})。炭水化物の含有量、脂肪の種類、高浸透圧な

どの栄養剤の組成や、細菌の混入なども下痢の発生増加に関与する¹⁰⁾。

重症患者では、抗菌薬投与に起因する下痢についても注意する必要がある。特に、最も頻度の高い*C. difficile*による下痢では、抗菌薬の使用(使用歴も含む)、ICUの長期滞在¹¹⁾、proton pump inhibitorの使用¹²⁾、性差(女性に多い)¹³⁾、疾患の重症度^{14),15)}、経腸栄養(特に幽門後投与)¹⁶⁾が危険因子として挙げられる。抗菌薬の種類によっても発生率は異なりキノロン系やセファロsporin系ではリスクが高く、逆にマクロライドは低リスクである^{11),17)}。その他の下痢の危険因子として、発熱あるいは低体温、感染巣の存在、低栄養、低アルブミン血症、敗血症、多臓器不全、オープンタイプの経腸栄養ボトル、完全静脈栄養などが挙げられる。

下痢が治療されずに継続すると、下痢に関連する低栄養により死亡率が増加する可能性がある¹⁸⁾。栄養成分の吸収不良により合併症も増加するため、静脈栄養による補助が必要となることもある。下痢に伴って、循環血液量の減少、大量の消化液の排泄による電解質や重炭酸イオンの喪失による代謝性アシドーシス、カリウム・マグネシウム・亜鉛などの電解質異常が生じるだけでなく、手術創や褥瘡などの汚染が問題となることもある^{10),19)}。

一般的な下痢の治療としては、補液、オピオイドや抗コリン薬投与などがある。経腸栄養に伴う下痢の予防としては投与方法を持続投与に変更する、栄養剤の組成を変更する方法などがある。経腸栄養剤の組成は低浸透圧のものや食物繊維を多く含むものが良いとされる¹⁸⁾。水溶性食物繊維に比べて不溶性食物繊維は下痢を予防する効果が低い(2E-4参照)。ペクチンやグアーガムなどの水溶性食物繊維は消化管内容物の粘性を高める効果があり、胃からの排泄や小腸での吸収を遅らせ、腸管蠕動に対する抵抗によって消化管内容物の流れを減弱させる。食物繊維を多く含む栄養剤は下痢の予防と便秘の改善の目的で重症患者に対して投与されており^{20),21)}、ペクチンはプラセボに比べて下痢を予防する効果が高い傾向があることが報告されている²²⁾。一方で、無作為化試験のメタ解析²³⁾では、重症患者に対する食物繊維を多く含む栄養剤の投与の有効性は見いだせなかったという報告もなされているため、その有効性に関しては今後の検討結果を待つ必要がある。同様に、消化管の細菌叢を維持するといわれる、プロバイオティクス/プレバイオティクス/シンバイオティクスの有用性についても、有効性を示す十分なエビデンスは得られていない(2F-2参照)。な

お、ASPEN/SCCM 2009に同様の推奨がある。

文 献

- 1) Strack van Schijndel RJ, Wierdsma NJ, van Heijningen EM, et al. Fecal energy losses in enterally fed intensive care patients: an explorative study using bomb calorimetry. *Clin Nutr* 2006;25:758-64.
- 2) Wierdsma NJ, Peters JH, Weijs PJ, et al. Malabsorption and nutritional balance in the ICU: fecal weight as a biomarker: a prospective observational pilot study. *Crit Care* 2011;15:R264.
- 3) Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al. An analysis of thirty-day mortality for Clostridium difficile-associated disease in the ICU setting. *Chest* 2007;132:418-24.
- 4) Maroo S, Lamont JT. Recurrent Clostridium difficile. *Gastroenterology* 2006;130:1311-6.
- 5) 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.
- 6) Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA. Gastric versus small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest* 2004;126:872-8.
- 7) Shang E, Geiger N, Sturm W, et al. Pump-assisted versus gravity-controlled enteral nutrition in long-term percutaneous endoscopic gastrostomy patients: a prospective controlled trial. *J Parenter Enter Nutr* 2003;27:216-9.
- 8) 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.
- 9) Lee JS, Auyeung TW. A comparison of two feeding methods in the alleviation of diarrhoea in older tube-fed patients: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2003;32:388-93.
- 10) Whelan K, Judd PA, Preedy VR, et al. Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal microflora and SCFA concentrations. *Proc Nutr Soc* 2004;63:105-13.
- 11) Modena S, Bearely D, Swartz K, et al. Clostridium difficile among hospitalized patients receiving antibiotics: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:685-90.
- 12) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of Clostridium difficile diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc* 2004;171:33-8.
- 13) Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, et al. Clinical characteristics and antibiotic utilization in surgical patients with Clostridium difficile-associated diarrhea. *Am Surg* 1999;65:507-11.
- 14) Vesta KA, Wells PG, Gentry CA, et al. Specific risk factors for Clostridium difficile-associated diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. *Am J Infect Control* 2005;33:469-72.
- 15) Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, et al. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:653-9.
- 16) Bliss DZ, Johnson S, Savik K, et al. Acquisition of Clostridium difficile and Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med* 1998;129:1012-9.
- 17) Yip C, Loeb M, Salama S, et al. Quinolone use as a risk factor for nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:572-5.
- 18) Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:149-54.
- 19) Kelly TW, Patrick MR, Hillman KM. Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 1983;11:7-9.
- 20) Nakao M, Ogura Y, Satake S, et al. Usefulness of soluble dietary fiber for the treatment of diarrhea during enteral nutrition in elderly patients. *Nutrition* 2002;18:35-9.
- 21) Schneider SM, Girard-Pipau F, Anty R, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. *Clin Nutr* 2006;25:82-90.
- 22) 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;9:403-11.
- 23) Yang G, Wu XT, Zhou Y, et al. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol* 2005;11:3935-8.

E. 特殊栄養素

1. アルギニン

CQ1：アルギニンを強化した免疫調整栄養剤を重症度の高い集中治療患者に対して使用してもよいか？

A1：アルギニンを強化した免疫調整栄養剤を重症度の高い集中治療患者に対して使用しないことを弱く推奨する。(2C) (作成方法A)

解説：アルギニンは免疫機能改善や蛋白合成の亢進、創傷治癒を促進する役割があり、微小循環調整に大切な一酸化窒素(NO)の基質である。一方で、過剰な一酸化窒素の産生により、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。Galbanらは、敗血症患者176名を対象にアルギニンを強化した栄養剤群がコントロール栄養剤群に比べて死亡率が有意に低下したと報告した(19% vs. 32%)¹⁾。一方、Dentらは、敗血症患者170名を対象にアルギニンを強化した栄養剤群はコントロール栄養剤群に比べて死亡率が有意に上昇したと報告した(23% vs. 10%)²⁾。KieftらはICU患者597名に対し、アルギニンを強化した栄養剤群とコントロール群を比較し、死亡率、感染症発生率、ICU滞在日数などに差がなかったことを報告した³⁾。これらの文献を含む24文献をメタ解析すると、集中治療患者に対するアルギニン強化栄養剤の使用は死亡率、感染症発生率に影響しなかった^{1)~24)}。外傷や熱傷を除く、敗血症、重症患者へのアルギニン投与のサブグループ解析では死亡率、感染症発生率に差を認めなかった^{1)~13)}。外傷患者、熱傷を含んだ重症患者へのアルギニン投与のサブグループ解析でも死亡率、感染症発生率に差を認めなかった^{14)~24)}。

以上より、敗血症、重症患者へのアルギニン強化栄養剤の効果の評価は定まっておらず、病態を悪化させる報告が複数あることから^{2),6),10)}、アルギニンを強化した栄養剤は重症患者には使用しないことを弱く推奨した。

文 献

- 1) 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.
- 2) Dent DL, Heyland DK, Levy H. Immunonutrition may increase mortality in critically ill patients with pneumonia: results of a randomized trial. *Crit Care Med* 2003;30:A17.
- 3) Kieft H, Roos A, Bindels A, et al. Clinical Outcome of an Immune Enhancing Diet in a Heterogenous Intensive Care population. *Intensive Care Med* 2005;31:524-31.

- 4) Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:225-36.
- 5) Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, et al. Effect of enteral nutrient on in vitro tests of immune function in ICU patients: a preliminary report. *Nutrition* 1990;6:84-7.
- 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) Rodrigo Casanova MP, García Peña JM. The effect of the composition of the enteral nutrition on infection in the critical patient. *Nutr Hosp* 1997;12:80-4.
- 8) 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.
- 9) 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. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:299-308.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmacconutrients 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.
- 13) Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, et al. A double blind randomized 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;10:361-71.
- 14) Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larssen CA, et al. Comparison of specialized and standard enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy* 1994;14:314-20.
- 15) Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, et al. Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early postinjury enteral feeding. *J Trauma* 1994;37:607-15.
- 16) 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.
- 17) Engel JM, Menges T, Neuhäuser C, et al. Effects of various feeding regimens in multiple trauma patients on septic complications and immune parameters. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1997;32:234-9.
- 18) Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, et al. Effects of an immune-enhancing diet in critically injured patients. *J Trauma* 1997;42:933-40.
- 19) Tsuei BJ, Bernard AC, Barksdale AR, et al. Supplemental enteral arginine is metabolized to ornithine in injured

- patients. J Surg Res 2005;123:17-24.
- 20) 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.
- 21) Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, et al. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. J Trauma 1997;42:793-800; discussion 800-2.
- 22) 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.
- 23) Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, et al. Comparison of an 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.
- 24) Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, et al. Beta-hydroxy-beta methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. J Trauma 2007;62:125-31.

2. グルタミン

CQ2：グルタミンを強化した経腸栄養の投与の適応は？

A2-1：グルタミンを強化した経腸栄養の投与を熱傷と外傷患者で考慮することを弱く推奨する。(2B) (作成方法A)

A2-2：ショック、多臓器障害を呈する場合は、グルタミンを強化した経腸栄養の投与は控えることを強く推奨する。(1A) (作成方法F-1)

解説：グルタミンは抗酸化反応、免疫機能、heat shock protein産生などに関与し、様々な有効性を発揮する条件付き必須アミノ酸である。消化管においては腸上皮細胞の栄養となり、腸管のintegrityを維持する。

集中治療患者に対するグルタミン強化経腸栄養の有効性について、Garrelら¹⁾は、グルタミン強化により有意に死亡率が低下した(10% vs. 50%, $P < 0.05$)と報告しているが、この報告は熱傷患者を対象としたものであった。しかし、その他の報告ではグルタミン強化栄養の死亡率に関する有効性は認められておらず、集中治療患者を対象とした9文献^{1)~9)}によるメタ解析の結果では、グルタミン強化栄養剤投与の有無によって死亡率に差はみられなかった¹⁰⁾。感染性合併症に関しては3文献の報告があり、Houdijkら³⁾は、外傷患者においてグルタミン強化栄養投与により肺炎、菌血症、敗血症の発生が有意に低下した($P < 0.02$)と、また、Zhouら⁴⁾は、熱傷患者において創感染の発生率が有意に低下した($P < 0.05$)と報告している。しかし、混合型ICU患者を対象としたHallら²⁾の報告では、グルタミン強化栄養の感染症発生に対する有効性は示されなかった。在院日数に関する記載のあった5文献のメタ解析では、グルタミン強化栄養の投与により有意に在院日数が短縮した($P = 0.002$)が、これらは外傷3, 5, 6と熱傷4, 7を対象とした検討であった¹⁰⁾。Heylandらはグルタミン投与(経静脈的投与0.35 g/理想体重kg/dayと経腸投与30 g/day)とセレン・抗酸化物質投与による大規模な臨床研究(REDOXS Study)を行い、衝撃的な結果をもたらした¹¹⁾。対象患者は2つ以上の臓器障害のある患者1,223名であり、グルタミンを投与した患者群と投与していない患者群を比較すると、28日死亡率(32.4% vs. 27.2%, $P < 0.05$)、病院内死亡率(37.2% vs. 31.0%, $P < 0.05$)、6ヵ月後死亡率(43.7% vs. 37.2%, $P < 0.05$)と有意に上昇した。この研究では、本邦では使用できない経静脈投与のグルタミンを併用して、経腸栄養投与と合わせて50 g前後の大量グルタミン投与を行っている点

には注意する。ただし、死亡した群ではグルタミンを投与する前からグルタミン血中濃度が上昇している症例があり、ショック、臓器障害を呈する重症患者には外傷、熱傷含めてグルタミン投与を控えることを強く推奨する。

van Zantenらは人工呼吸を用いた集中治療患者301名を対象に、高蛋白(カゼイン, グルタミン, 麦含有), 脂質(EPA, DHA, MCT), 抗酸化物質(Vitamin C, Vitamine E, セレン, 亜鉛)を強化した高蛋白免疫修飾栄養剤と、高蛋白(カゼイン)栄養剤投与による比較を行った¹²⁾。高蛋白免疫修飾栄養剤投与群はグルタミン量は30 g/1,920 kcal, 蛋白成分24%, 脂質成分は46%, 高蛋白栄養剤投与群はグルタミン量は9 g/1,920 kcal, 蛋白成分24%, 脂質成分27%の投与である。外傷、外科術後の集中治療患者に対しては死亡率、感染率など差を認めなかった。内科的な集中治療患者に対しては、感染率、28日死亡率など差を認めなかったが、6ヵ月後死亡率(54% vs. 35%, $P < 0.05$)では有意に上昇した。グルタミンのみを強化した研究ではないが、長期死亡率に影響を与えた研究であることは注意を要する。参考として本邦で使用されるグルタミン・ファイバー・オリゴ糖は一包でグルタミン3 gを含有していることは知っておくべきであるが、この栄養剤を使用した集中治療患者へのRCTはないのが現状である。

したがって、グルタミンを強化した経腸栄養剤の投与は、熱傷や外傷患者では死亡率の改善、感染性合併症発生率の低下、在院日数短縮などの点から考慮すべきといえる。グルタミンを経腸的に用いる際、これまでの報告から推奨投与量は0.3~0.5 g/kg/dayと考えられる。しかし、その他の集中治療患者に対してグルタミン強化栄養剤をルーチンに投与することは有効性が確認されていないため推奨するには至らない。また、ショック、臓器障害を呈する重症患者には外傷、熱傷含めてグルタミン投与を控えることを強く推奨する。なお、Signet Trial¹³⁾におけるグルタミン投与は静脈投与であり、本邦ではグルタミンの静脈投与製剤が市場に存在しないため、本項では議論の対象から外すこととした。

ASPEN/SCCM 2009にグルタミンに関する同様の記載があるが、もちろんその後に表示されたHeylandらの研究¹¹⁾とSignet Trial¹³⁾には触れられていない。

文 献

1) 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.
- 2) 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.
 - 3) Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998;352:772-6.
 - 4) Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, et al. The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels, gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *JPEN* 2003;27:241-5.
 - 5) Brantley S, Pierce J. Effects of enteral glutamine on trauma patients. *Nutr Clin Pract* 2000;15:S13.
 - 6) McQuiggan M, Kozar R, Sailors RM, et al. Enteral glutamine during active shock resuscitation is safe and enhances tolerance of enteral feeding. *JPEN* 2008;32:28-35.
 - 7) Peng X, Yan H, You Z, et al. Effects of enteral supplementation with glutamine granules on intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. *Burns* 2004;30:135-9.
 - 8) Jones C, Palmer TE, Griffiths RD. Randomized clinical outcome study of critically ill patients given glutamine-supplemented enteral nutrition. *Nutrition* 1999;15:108-15.
 - 9) Luo M, Bazargan N, Griffith DP, et al. Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-L-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding: a pilot study. *Clin Nutr* 2008;27:297-306.
 - 10) July 2013 Canadian Clinical Practice Guidelines update. Available from: <http://www.criticalcarenutrition.com>
 - 11) 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.
 - 12) 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. *JAMA* 2014;312:514-24.
 - 13) Andrews, PJ, Avenell A, Noble DW, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011;342:d1542.

3. n-3系多価不飽和脂肪酸

CQ3-1：ARDS 患者に対してn-3系脂肪酸(EPA), γ リノレン酸, 抗酸化物質を強化した経腸栄養剤使用を考慮するか？

A3-1：ARDS患者に関してはn-3系脂肪酸(EPA), γ リノレン酸, 抗酸化物質を強化した経腸栄養剤使用を弱く推奨する。(2B) (作成方法A)

解説：n-3系脂肪酸とn-6系脂肪酸はシクロオキシゲナーゼと5-リポキシゲナーゼの酵素によって代謝されるが、最終的代謝産物がそれぞれ異なる。n-6系脂肪酸からPGE2, TXA2, LTB4などの炎症性メディエーターが過剰に産生されると、好中球の活性化を起しSIRS(systemic inflammatory response syndrome)さらにはMODS(multiple organ dysfunction syndrome)の一要因となりうる。n-3系脂肪酸からはPGE3, TXA3, LTB5などが産生され、これらはn-6系脂肪酸の代謝と競合的に働く。また、最近n-3系脂肪酸が炎症の収束を促す代謝物へと変化することが明らかとなっている。ARDSおよびALI(acute lung injury)患者におけるn-3系脂肪酸含有製剤の有効性に関しては海外からの7つのRCT^{1)~7)}が報告されている。

n-3系脂肪酸(EPA)を多量に含んだ脂肪が55%配合され、 γ リノレン酸, 抗酸化物質(β カロテン, ビタミンC, ビタミンE, 亜鉛, セレン)が強化された栄養剤と、同じく脂肪が55%前後であるが、n-6系脂肪酸が主体の栄養剤を比較した研究が4つある。なお、脂肪含有量が55%は通常のICUで使われる栄養剤よりも比較的多い。Gadekらの報告¹⁾によると、n-3系脂肪酸(EPA), γ リノレン酸, 抗酸化物質(β カロテン, ビタミンC, ビタミンE, 亜鉛, セレン)を強化した栄養剤群で、人工呼吸管理日数(9.6日 vs. 13.2日, $P < 0.05$)およびICU在室日数(11.0日 vs. 14.8日, $P < 0.05$)が有意に減少した。また、酸素化能においても4日目, 7日目に有意な改善を認め($P < 0.05$)、新たな臓器不全の発生も有意に減少した(10% vs. 25%, $P < 0.05$)。Singerらの報告²⁾によると、ICU在室日数, 人工呼吸管理日数においては両群間で有意差を認めなかったが、酸素化能においてはn-3系脂肪酸(EPA), γ リノレン酸, 抗酸化物質(β カロテン, ビタミンC, ビタミンE, 亜鉛, セレン)を強化した栄養剤群で4日目, 7日目に有意な改善を認めた($P = 0.05$)。生存率に関しては28日目では(72% vs. 43%, $P < 0.05$)と有意差があったが、90日間での追跡では差がなかった。Pontes-Arrudaらの報告³⁾によると、n-3系脂肪酸(EPA), γ リノレン酸, 抗

酸化物質(β カロテン, ビタミンC, ビタミンE, 亜鉛, セレン)を強化した栄養剤群で、人工呼吸管理日数(14.6日 vs. 22.2日, $P < 0.001$)およびICU在室日数(17.2日 vs. 23.4日, $P < 0.001$)が有意に短縮した。酸素化能は4日目, 7日目に有意な改善を認め($P < 0.001$)、新たな臓器不全の発生も有意に減少した(38% vs. 81%, $P < 0.001$)。生存率に関する28日間の調査でも生存率に有意差が得られた(67.3% vs. 47.9%, $P < 0.05$)。Elaminらの報告⁴⁾によると、米国の2施設の外科系内科系混合ICUにおけるARDS患者に対して、n-3系脂肪酸(EPA), γ リノレン酸, 抗酸化物質(β カロテン, ビタミンC, ビタミンE, 亜鉛, セレン)を強化した栄養剤群で、入室1~4日のlung injury scoreが有意に改善($P < 0.003$)し、ICU滞在日数は短縮し(12.8日 vs. 17.5日, $P = 0.01$)、入室28日までのMultiple Organ Dysfunction (MOD)スコアは有意に低下($P < 0.05$)した。

Grauらの報告⁵⁾は、ALIまたはARDS合併のsevere sepsis患者に対して、n-3系脂肪酸(EPA), γ リノレン酸, 抗酸化物質(β カロテン, ビタミンC, ビタミンE, 亜鉛, セレン)を強化した栄養剤(100 mlあたりエネルギー150 kcal, 蛋白質質量5.25 g, NPC/Nが94)とコントロール栄養剤(100 mlあたりエネルギー100 kcal, 蛋白質質量6.66 g, グルタミン含有なし：これはNPC/Nが90で前述の文献1)~4)の対照群の栄養剤とは異なる)の2群間で臓器不全の頻度と院内肺炎の発生を比較し、臓器不全の指数SOFAスコア, PaO₂/FiO₂比, 人工呼吸器装着期間に有意差は認めなかったが、コントロール群でICU滞在日数が有意に長かった。さらに、米国ARDS networkが、EPA, γ リノレン酸, 抗酸化物質の強化した栄養剤と類似の栄養組成を用いて、早期経腸栄養の是非とこれらの栄養剤の是非を調査する2×2の大規模なRCT(Official Title: Early Versus Delayed Enteral Feeding and Omega-3 Fatty Acid/Antioxidant Supplementation for Treating People With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome- The EDEN-Omega Study)を行った。しかしながら、中間解析で、EPA, γ リノレン酸, 抗酸化物質が含まれているグループでの死亡率が有意に高いことが判明し、1,000名の予定のところを272名の時点で試験は中断された⁶⁾。ただし、強化した栄養素を12時間ごとにボラス投与していること、2×2デザインのために投与開始時期が早期と晩期の両方が混在していること、晩期の経腸栄養投与は初期6日間目標栄養熱量は240~360 kcal/day程度に制限さ

れ、その後に目標熱量(25~35 kcal/kg)まで上昇させるという手法であるなどの問題も指摘された。2014年には、人工呼吸管理が必要な患者に対し、n-3系脂肪酸(EPA)、グルタミン、抗酸化物質を強化した栄養剤(上記文献1~5)で使用された組成とは異なる)を使用した群(152名)と、強化せず同じエネルギー量、蛋白質量の栄養剤を使用したコントロール群(149名)を比較した研究が報告された⁷⁾。新たな感染症の発生率は、強化群53%(95% CI, 44%~61%)に対しコントロール群52%(95% CI, 44%~61%)($P=0.96$)と有意差は認められなかった。なお、内科疾患のサブグループにおいて、強化群の6ヵ月死亡率は54%(95% CI, 40%~67%)で、コントロール群35%(95% CI, 22%~49%)($P=0.04$)に比べ有意に高かった。なお、この研究対象患者は、全てがARDS患者でない。

n-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤に関しては、その有効性を支持する報告が複数存在する一方で否定的な報告もあること、コントロール群の栄養剤が標準栄養剤でないことなどが問題である。したがって、総合的に推奨度を1段階下げ、ARDS患者に対してn-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した経腸栄養剤の使用を弱く推奨する(2B)こととした。

CQ3-2 : Sepsis/severe sepsis/septic shockの患者に対して、n-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質を強化した経腸栄養剤の使用を考慮するか?

A3-2 : Sepsis/severe sepsis/septic shockの患者に関してはn-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質を強化した経腸栄養剤の使用を考慮することを弱く推奨する。(2B)(作成方法A)

解説 : Sepsis/severe sepsis/septic shockの患者に対するn-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質を強化した経腸栄養剤の使用に関しては4つのRCTが報告されている。1つ目の報告³⁾は、n-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤使用群で、人工呼吸管理日数およびICU在室日数が、コントロール群(脂肪含有量が55%と高い栄養剤)と比較して有意に短縮した。4日目、7日目の酸素化能、臓器不全の発生率、28日生存率も有意に改善した。2つ目の報告⁸⁾では、臓器不全のない早期sepsisの患者群を対象とし、n-3系脂肪酸(EPA)、 γ

リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤使用群では、コントロール群(1つ目の報告とは異なり、炭水化物をメインとした通常ICUで使用する栄養剤)と比較して、呼吸および循環不全の発生頻度が有意に少なく、結果的にsevere sepsis/septic shockへの悪化が有意に減少していた。そればかりでなく、強化栄養剤使用群で在院日数や、ICU滞在期間も有意に短縮でき、結果的にコスト削減に寄与していた。3つ目はGrauらの報告⁵⁾で、ALIまたはARDS合併のsevere sepsis患者に対して、n-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤使用群(100 mlあたりエネルギー150 kcal、蛋白質量5.25 g、NPC/Nが94)とコントロール群(100 mlあたりエネルギー100 kcal、蛋白質量6.66 g、グルタミン含有なし、NPC/Nが90)間で臓器不全および院内肺炎の発生頻度を比較し、SOFAスコア、 PaO_2/FiO_2 比、人工呼吸器装着期間に差はなかったが、コントロール群では有意にICU滞在日数が長かった。文献1~5)、8)に使用されたn-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤(オキシパ®)は米国では1997年より発売、本邦では2007年より発売されている。日本国内での多施設共同研究において、重症敗血症、敗血症性ショックに対しこの栄養剤を使用した群とコントロール群(脂肪含有量が55%と高い栄養剤)を比較しているが、主要評価項目の酸素化能は、4日目、7日目、14日目いずれも有意差を認めず、28日累積生存率もコントロール群90.5%に対し91.9%と有意差を認めなかった⁹⁾。

まとめると、n-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質を強化した経腸栄養剤の有用性を示唆する報告はあるものの、研究で使用されたコントロール群の栄養剤は標準的栄養剤でないことに注意が必要である。よって総合的に推奨度を下げ、sepsis/severe sepsis/septic shockの患者に関してはn-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質を強化した経腸栄養剤の使用を考慮することを弱く推奨する(2B)こととした。

文 献

- 1) 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. Crit Care Med 1999;27: 1409-20.
- 2) 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.
- 3) Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:2325-33.
- 4) 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;26:109-29.
- 5) Grau T, Moran V, Garcia 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.
- 6) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011;306:1574-81.
- 7) 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.
- 8) Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -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.
- 9) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 他. 重症敗血症/敗血症性ショック症例に対する免疫調整経腸栄養剤の有用性. *日集中医誌* 2014;21:155-63.

4. 食物繊維(可溶性と不溶性)

CCQ4: 食物繊維は投与するか?

A4: 可溶性繊維は下痢で難渋する症例には使用を考慮することを弱く推奨する。(2C)

不溶性繊維は重症患者全般に使用を避けることを弱く推奨する。(2C) (作成方法A)

解説: 食物繊維とは、人の消化酵素によって消化されない、食物に含まれている難消化性成分の総称で、大きく可溶性食物繊維(soluble dietary fiber, SDF)と不溶性食物繊維(insoluble dietary fiber, IDF)に分けられる。期待される効果としては他のプレバイオティクス製剤と同様である。SDFには、ペクチン、グアーガム加水添加物、ポリデキストロース、グルコマンナンなどがあり、IDFにはセルロース、ヘミセルロース、リグニン、キチン、グルカンがある。

5つのRCT^{1)~5)}、3つの観察研究^{6)~8)}、1つのメタ解析⁹⁾で、食物繊維添加の効果を添加していない栄養剤と比較している。死亡率に関して報告している3つの論文では、食物繊維は(1つの研究がSDF³⁾、2つの研究がSDFとIDF含有^{5),8)}死亡率を減少させる傾向があるとしている。感染症に関しては、2つの論文で報告されており^{3),5)}、有意な差は認められなかった。滞在日数に関しては、4つの報告^{2),3),5),8)}があり、2つの論文では、院内滞在日数の減少があるとしていたが、ICU滞在日数にはいずれも有意な差は認められなかった。人工呼吸器非装着日数に関する記載は認められなかった。下痢に関しては、SDFが有意に下痢の人数、下痢の日数を減少した³⁾、SDFとIDFを含有した食物繊維が敗血症患者の下痢のスコアを減少した⁸⁾と報告しているが、その他の報告では有意な差は認められなかった。また、メタ解析⁹⁾では検討対象に術後患者も含まれるが、下痢、感染症で差がなく、在院日数の有意な短縮を報告している。

可溶性繊維は、循環状態が安定し経腸栄養を行われている患者が、下痢で難渋している場合には、使用してみる価値があるかもしれない。一方、不溶性繊維は、術後患者と熱傷患者で、不溶性食物繊維を含有した栄養剤の投与により腸閉塞を起こしたことが報告されている^{10),11)}ため、重症患者全般にわたり奨められない。いずれにせよ可溶性、不溶性どちらの食物繊維も、腸管虚血や腸管蠕動の極端な低下があるようなハイリスク症例では、その使用を避けるべきである。

その他の報告では、HayesらのReview¹²⁾では、食物繊維は、下痢の減少効果にのみ利益があると述べている。また、2011年にスペインの集中治療医学会の代謝栄養ワーキンググループからの報告¹³⁾では、熱

傷の患者には推奨しないとしている。そして、Canadian Practice Guideleines 2013では、食物繊維は下痢には効果がないが、死亡率や院内滞在日数の減少に関連があるかもしれないと結論付けている。

以上より、食物繊維を可溶性、不溶性で区別していない論文は参考程度とし、可溶性繊維は下痢で難渋する症例には使用を考慮し、逆に不溶性繊維は重症患者全般に使用を避けることを考慮すべきである(2C)とした。

文 献

- 1) Dobb GJ, Towler SC. Diarrhoea during enteral feeding in the critically ill: a comparison of feeds with and without fibre. *Intensive Care Med* 1990;16:252-5.
- 2) 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;9:403-11.
- 3) 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.
- 4) 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;23:1344-52.
- 5) 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;13:2733-7.
- 6) 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;12:465-8.
- 7) Heather DJ, Howell L, Montana M, et al. Effect of a bulk-forming cathartic on diarrhea in tube-fed patients. *Heart Lung* 1991;20:409-13.
- 8) Chittawatanarat K, Pokawinpujitsun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:458-64.
- 9) Yang G, Wu XT, Zhou Y, et al. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J World J Gastroenterol* 2005;11:3935-8.
- 10) Scaife CL, Saffle JR, Morris SE. Intestinal obstruction secondary to enteral feedings in burn trauma patients. *J Trauma* 1999;47:859-63.
- 11) McIvor AC, Meguid MM, Curtas S, et al. Intestinal obstruction from cecal bezoar: a complication of fiber-containing tube feedings. *Nutrition* 1990;6:115-7.
- 12) Hayes GL, McKinzie BP, Bullington WM, et al. Nutritional supplements in critical illness. *AACN Adv Crit Care* 2011;22:301-16.
- 13) Garcia de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, Sánchez SM. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: critically-ill burnt patient. *Nutr Hosp* 2011;26:59-62.

5. 半消化態栄養剤と消化態栄養剤(ペプチド型栄養剤)

CQ6:重症患者に対して、ペプチド型栄養剤による経腸栄養と半消化態栄養剤のどちらが優先されるべきか?

A7:どちらを用いてもよい。(2C) (作成方法F-1)

解説:5つのクオリティB¹⁾~⁵⁾のRCTの研究がある。

窒素源がアミノ酸やペプチド、部分加水分解物からなる栄養剤は消化態栄養剤(成分栄養)、蛋白質が完全な形か若干加水分解されて消化しやすくなった栄養剤を半消化態栄養剤という。

いずれの研究も、在院期間や感染症発症率、死亡率など消化態栄養剤の臨床効果について有用性を認めなかった。また下痢についても、半消化態と比較して消化態栄養剤で増える傾向⁴⁾、減った²⁾、変わらなかった³⁾、硬さが改善したりなど一定の結果を認めていない。

また、脳梗塞患者に対するホエイペプチドを含有する消化態栄養剤の効果については、半消化態栄養剤と比較して、グルタチオン値やIL-6値の有意な低下を認めるものの、ICU在室期間や死亡率に差は認めなかったと報告されている⁵⁾。このように、消化態栄養剤(ペプチド型栄養剤)の使用が半消化態栄養剤と比較して、重症患者に対して効果があるという根拠はない。以上のエビデンスを鑑みて、ペプチド型栄養剤による経腸栄養よりも半消化態栄養剤の方が低コストであることから後者の投与を考慮することを推奨しているが、本邦におけるコストの違いは明確ではないため、どちらでも良いとした。

なお、ASPEN/SCCM 2009では、下痢症例に対して、高浸透圧や感染が除外されれば、理論的なコンセプトと専門家の意見から、ペプチド製剤の使用を推奨している。

文 献

- 1) Brinson RR. Diarrhea associated with severe hypoalbuminemia: a comparison of a peptide-based chemically defined diet and standard enteral alimentation. *Crit Care Med* 1988;16:130-6.
- 2) Meredith JW. Visceral protein levels in trauma patients are greater with peptide diet than with intact protein diet. *J Trauma* 1990;30:825-9.
- 3) Mowatt-Larssen CA. 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;16:20-4.
- 4) Heimburger DC. Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum proteins and diarrhea in critically ill patients: a randomized trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:162-7.

- 5) de Aguilar-Nascimento J. Early enteral nutrition with whey protein or casein in elderly patients with acute ischemic stroke: A double-blind randomized trial. *Nutrition* 2011;27:440-4.

F. 補足的治療

1. 選択的消化管除菌(selective digestive decontamination, SDD)および選択的口腔内除菌(selective oral decontamination, SOD)

CQ1：SDDとSODを行うべきか？

A1：SDDとSODを行わないことを弱く推奨する。
(2A) (作成方法F-2)

解説：選択的消化管除菌(selective digestive decontamination, SDD)は非吸収性抗菌薬を消化管内に投与して、病院感染の主な原因である好気性グラム陰性桿菌および真菌の増殖を選択的に抑制し、人工呼吸器関連肺炎やバクテリアルトランスロケーションによる血流感染などの病院感染症の発症を予防する方法である。SDDはオランダのStoutenbeekらが外傷患者への効果を報告したのが最初とされ¹⁾、以後SDDの亜系である選択的口腔内除菌(selective oral decontamination, SOD)と共に多くのRCTとメタ解析が報告されてきた^{2)~5)}。2009年にオランダの13のICUで行われたICU患者5,939名を対象とした大規模なRCTではSDDとSODそれぞれが非介入群と比較して死亡率を低下させることが報告された⁶⁾。

グラム陰性菌に対してはポリミキシンとアミノグリコシド系薬剤やニューキノロン系薬剤、さらに真菌に対するアムホテリシンを組み合わせて投与するのが一般的であるものの、SDDに用いる最適な薬剤の種類や投与量は不明である⁷⁾。また、SDDの薬剤感受性がない耐性菌保菌者[methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE), Extended-spectrum beta lactamase (ESBL) など]では、SDDが無効であることやSDDの施行により新たな耐性菌出現が危惧されることが問題点としてあげられている^{2),4),8)~10)}。本邦での敗血症患者に対するSDDの使用は3%程度であった。(日本集中治療医学会 第1回Sepsis registry) SDDの使用により、耐性グラム陽性球菌の腸内検出率が有意に増加し(17.0% vs. 80.7%, コントロール vs. SDD)、耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌の検出率も有意に増加することが報告されている(25% vs. 66.9%)⁸⁾。前述の多施設無作為比較試験においても、耐性グラム陰性菌の腸内検出率が有意に増加した(7% vs. 15%)⁹⁾。さらに、2014年にオランダの16のICUで行われたSOD群5,881例もしくはSDD群6,116例による耐性菌の検出率を検討した大規模なクロスオーバーによるRCTが報告された¹¹⁾。28日死亡率に差がなく、血液培養陽性はSDD 4.6%, SOD 5.9%と

低かったが、耐性菌は経時的に増加を示した。肛門周囲のスワブにおいてアミノグリコシド耐性グラム陰性菌がSDD群5.6%がSOD群11.8%よりも有意に低かった。SDD, SODの有効性はRCTやメタ解析で示されているものの、耐性菌保菌者での有効性が不確定であり、耐性菌出現率が増加することを思慮して、SDDとSODの施行を積極的には行わないことを弱く推奨する。なお、本邦で使用できる濃度の口腔洗浄用クロルヘキシジンによるSODは行わないことを強く推奨する。(第2章DのA4-5を参照)

文 献

- 1) Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984;10:185-92.
- 2) Gastinne H, Wolff M, Delatour F, et al. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. The French Study Group on Selective Decontamination of the Digestive Tract. *N Engl J Med* 1992;326:594-9.
- 3) Hammond JM, Potgieter PD, Saunders GL, et al. Double-blind study of selective decontamination of the digestive tract in intensive care. *Lancet* 1992;340:5-9.
- 4) de La Cal MA, Cerdá E, García-Hierro P, et al. Survival benefit in critically ill burned patients receiving selective decontamination of the digestive tract: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann Surg* 2005;241:424-30.
- 5) Pileggi C, Bianco A, Flotta D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care* 2011;15:R155.
- 6) Smet AMGA, Kluytmans JAJW, Cooper BS, et al. Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009;360:20-31.
- 7) Silvestri L, van Saene HK, Milanese M, et al. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients. Systematic review of randomized, controlled trials. *J Hosp Infect* 2007;65:187-203.
- 8) Lingnau W, Berger J, Javorsky F, et al. Changing bacterial ecology during a five-year period of selective intestinal decontamination. *J Hosp Infect* 1998;39:195-206.
- 9) Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al. Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:452-7.
- 10) Al Naiemi N, Heddema ER, Bart A, et al. Emergence of multidrug-resistant Gram-negative bacteria during selective decontamination of the digestive tract on an intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:853-6.
- 11) Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:1429-37.

2. プレ/ プロ/ シンバイオティクス(pre/pro/synbiotics)

CQ2: プレ/ プロ/ シンバイオティクスを投与するか?

A2: プレ/プロ/シンバイオティクス製剤は使用を弱く推奨する。(2B)

ただし重症急性膵炎では投与しないことを弱く推奨する。(2B) (作成方法C)

(急性膵炎については、現在作成中の各論「J. 病態別栄養管理法」を参照のこと)

解説: プレ/プロ/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、細菌叢の健全化を図りながら、疾病の予防、改善を行うというものである。その中で、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)が代表である。食物繊維も同様の効果がある。プロバイオティクスは、生体に有益な微生物(乳酸菌属, ビフィズス菌属など)を指す。その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。

この検討項目に関し、20編の無作為化試験^{1)~20)}(クオリティA論文4編^{12),14),15),20)}, 他はクオリティB13編, クオリティC^{6),7),20)}3編), 11編のメタ解析^{21)~26),37)~41)}があり、各種のプレ/プロ/シン(プロ+プレ)バイオティクス投与の効果を検討している。プロバイオティクスとして多様な菌種が使用され、かつ各種プレバイオティクスとの併用が以下に述べる結果の解釈を難しくしている。

まずRCTのうち、Olahら¹⁰⁾の論文はプロバイオティクスとプレバイオティクスの比較であるが、それ以外はすべてプラセボとの比較である。死亡率を検討している13論文では、重症急性膵炎症例を対象としたBesselinkらの報告¹²⁾で、使用群で院内死亡率の有意($P=0.01$)な上昇が報告されている。しかし、その研究デザインや方法、解析などに明確な批判がある^{42)~44)}。それ以外の報告ではICUおよび院内死亡率に有意差はない。その後、Besselinkらの論文を含む重症急性膵炎症例を対象としたプロバイオティクスの効果に関するRCTのメタ解析⁴⁰⁾では、感染症や死亡率に対する有益性や、有害性を示していない。

感染性合併症に関しては、各1編が人工呼吸器関連肺炎(VAP)¹⁶⁾、および感染症発症率⁸⁾の有意な減少を示している。前者では、重症度の高いICU症例に限定してVAPが有意に減少した。後者のKotzampassiらの論文⁸⁾では、ICU在室日数および呼吸器装着日数の有意な短縮も報告している。

下痢の発症率、持続、頻度について11の論文^{1)~3),8),9),12),14)~18)}で検討しており、5編では^{1),3),8),16),17)}下痢症の発生が有意に改善すると報告している。

6編^{21)~26)}のメタ解析では、ICUおよび院内死亡率ともに差はない。ICU在室および在院日数は、4編^{23)~26)}で検討され、Barraudら²⁵⁾は、ICU在室日数の有意な短縮を報告している。感染性合併症(VAP、院内肺炎)については、すべてで検討され、Guら²⁴⁾を除いた4編で減少が報告されている。下痢の発生は、Petrofら²⁶⁾(2013 Canadian Clinical Practice Guidelines : http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=21&Itemid=10). Updated March 2013.のProbioticsと同内容)で検討され、改善効果はないとしている。

プレ/プロ/シンバイオティクス製剤を有効に使用し、侵襲下腸管内細菌叢環境を整え、ダメージを受けた腸管粘膜へ短鎖脂肪酸を供給し、適正な宿主免疫応答を維持し、ひいては感染性合併症、死亡率の改善を図るという仮説^{27)~31)}は、重症患者における抗菌薬の使用、腸管虚血の病態に鑑み魅力的である。本邦からも、Shimizuらがシンバイオティクスにより重症SIRS症例で、腸内細菌叢と腸内環境を保つことができ、感染性合併症(腸炎、肺炎、菌血症)は、投与群で有意に低かったと報告している³²⁾。

しかし、現状では各種の検討がなされているものの、プレバイオティクス製剤の種類、プロバイオティクスに使用する菌種、その組み合わせが検討論文ごとに異なっており、本邦で使用できない製剤が大部分であり、まだ確立したものはない。限定的には、移植後^{33),34)}、腹部大手術³⁵⁾、重症外傷^{8),36)}を対象としたRCTで感染性合併症を減らすことが報告され、予後を改善することが示唆される。また、重症患者ほど有効である可能性が2013 Canadian Clinical Practice Guidelines²⁶⁾のメタ解析サブグループ解析で示されている。一方、重症患者に限定しない入院患者の抗菌薬に起因する下痢症に対するプロバイオティクス製剤の検討では、多くのメタ解析で有効性が報告されている^{37)~39)}。

プロバイオティクス使用による有害事象として、

Besselinkら¹²⁾は前述の死亡率増加以外に、重症急性膵炎症例の使用で外科的処置、臓器障害、腸管虚血が有意に増加したと報告している。ただし、これも上述したように、この論文を含んだ重症急性膵炎へのプロバイオティクスの有効性を検討したRCT6編を検討対象としたメタ解析⁴⁰⁾では、死亡率、全感染症、膵壊死部感染、入院期間に有効性も有害性も示し得なかった。また、*Saccharomyces boulardii*(真菌;酵母の一種)の投与を受けていたICU症例7名が、同真菌による真菌血症を発症したとの報告⁴¹⁾がある。ただし、同種の真菌を含んだ製剤は本邦では市販されていない。

文 献

- 1) Tempe JD, Steidel AL, Blehaut H, et al. Prevention of diarrhea administering *Saccharomyces boulardii* during continuous enteral feeding. *Sem Hop* 1983;59:1409-12.
- 2) Heimbürger DC, Sockwell DG, Geels WJ. Diarrhea with enteral feeding: prospective reappraisal of putative causes. *Nutrition* 1994;10:392-6.
- 3) Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, et al. *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 1997;23:517-23.
- 4) Kecskes G, Tibor B, Olah A. Early enteral nutrition with specific lactobacillus and fibre reduces sepsis in patients with severe acute pancreatitis. *Magy Seb* 2003;56:3-8.
- 5) Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, et al. Influence of synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2004;23:467-75.
- 6) Klarin B, Johansson ML, Molin G, et al. Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial. *Crit Care* 2005;9:R285-93.
- 7) McNaught CE, Woodcock NP, Anderson AD, et al. A prospective randomised trial of probiotics in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005;24:211-9.
- 8) Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, et al. Benefits of a symbiotic formula (*Synbiotic 2000Forte*) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1848-55.
- 9) Alberda C, Gramlich L, Meddings J, et al. Effects of probiotic therapy in critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:816-23.
- 10) Olah A, Belagyi T, Poto L, et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:590-4.
- 11) 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:R69.
- 12) Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in patients with predicted severe

- acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
- 13) Klarin B, Wullt M, Palmquist I, et al. Lactobacillus plantarum 299v reduces colonisation of Clostridium difficile in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1096-102.
 - 14) 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;35:854-61.
 - 15) 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;36:1540-7.
 - 16) Morrow LE, Kollef MH, Casale TB. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1058-64.
 - 17) Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, et al. Decrease in frequency of liquid stool in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J Crit Care* 2010;19:e1-11.
 - 18) Ferrie S, Daley M. Lactobacillus GG as treatment for diarrhea during enteral feeding in critical illness: randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:43-9.
 - 19) 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;45:442-8.
 - 20) 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:R290.
 - 21) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-73.
 - 22) Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2010;38:954-62.
 - 23) Liu KX, Zhu YG, Zhang J, et al. Probiotics' effects on the incidence of nosocomial pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R109.
 - 24) Gu WJ, Wei CY, Yin RX. Lack of efficacy of probiotics in preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2012;142:859-68.
 - 25) Barraud D, Bollaert PE, Gibot S. Impact of the administration of probiotics on mortality in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013;143:646-55.
 - 26) Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, et al. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med* 2012;40:3290-302.
 - 27) Alverdy J, Zaborina O, Wu L. The impact of stress and nutrition on bacterial-host interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:205-9.
 - 28) Arvans DL, Vavricka SR, Ren H, et al. Luminal bacterial flora determines physiological expression of intestinal epithelial cytoprotective heat shock proteins 25 and 72. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;288:G696-704.
 - 29) Sartor RB. Microbial and dietary factors in the pathogenesis of chronic, immunemediated intestinal inflammation. *Adv Exp Med Biol* 2006;579:35-54.
 - 30) Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007;132:562-75.
 - 31) Bengmark S. Bioecologic control of inflammation and infection in critical illness. *Anesthesiol Clin* 2006;24:299-323.
 - 32) 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;54:1071-8.
 - 33) Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005;5:125-30.
 - 34) 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;74:123-7.
 - 35) Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pyloruspreserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2007;246:36-41.
 - 36) Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:119-26.
 - 37) Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults--a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract* 2011;23:269-74.
 - 38) Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:878-88.
 - 39) Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1959-69.
 - 40) Gou S, Yang Z, Liu T, et al. Use of probiotics in the treatment of severe acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014;18:R57.
 - 41) Lherm T, Monet C, Nougere B, et al. Seven cases of fungemia with Saccharomyces boulardii in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:797-801.
 - 42) Sheldon T. Dutch probiotics study is criticised for its "design, approval, and conduct." *BMJ* 2010;340:c77.
 - 43) Expression of concern--probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:875-6.
 - 44) Morrow LE, Gogineni V, Malesker MA. Synbiotics and probiotics in the critically ill after the PROPATRIA trial. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:147-50.

3. 抗潰瘍薬

CQ3-1：消化管出血予防はどのような患者に行うか？

A3-1：消化管出血予防は出血リスクのある患者に行うことを弱く推奨する。(2C) (作成方法H)

解説：上部消化管出血のリスクとして、Table 2F-1があげられる^{1)~3)}。これらは、重症患者で頻繁に該当する。一方で、低リスク患者での出血リスクは低い(発生率0.2%；95% CI 0.02~0.5)¹⁾。近年報告されたICU以外の入院患者78,394名を対象とした大規模コホート研究では、制酸剤は全体の59%に処方され、消化管出血の発生率は0.29%であった⁴⁾。プロペンシティブマッチングで調整した結果、制酸剤使用による消化管出血予防効果は0.63(95%CI 0.42~0.93)と有意ではあるものの、そのnumber-needed-to treat (NNT) = 770と巨大であり、軽症患者に制酸剤を予防的に投与することは推奨できない。したがって、入院患者において消化性出血リスクの評価を行い、これを参考にした予防投与を考慮することが望ましいと考えられるが、リスク層別化を元に介入を行い臨床転帰を評価した報告はない。(Table 2F-1)

文 献

- 1) Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994;330:377-81.
- 2) Herzig SJ, Vaughn BP, Howell MD, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for nosocomial gastrointestinal tract bleeding. Arch Intern Med 2011;171:991-7.
- 3) Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. Am J Med 1984;76:623-30.
- 4) Herzig SJ, Rothberg MB, Feinbloom DB, et al. Risk factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in non-critically ill patients. J Gen Intern Med 2013;28:683-90.

Table 2F-1 消化管出血の危険因子^{1)~3)}

a. 人工呼吸器管理 (48時間以上あるいは予期されるもの)
b. 凝固障害 (PLT < 5万/mm ³ , PT-INR > 1.5, APTT > 2倍)
c. 消化管潰瘍・出血既往 (過去1年以内)
d. 外傷性脳・脊髄損傷
e. 重症熱傷 (BSA > 35%)
f. 薬剤
(ア) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)
(イ) 低用量アスピリン
(ウ) 高用量糖質コルチコイド (ヒドロコルチゾン 250 mg/day 以上)

CQ3-2：消化管出血の予防目的で、抗潰瘍薬を使用するか？

A3-2：消化管出血の予防目的で、抗潰瘍薬を投与することを弱く推奨する。(2A) (作成方法 E-1)

解説：消化性出血の予防薬として、胃酸分泌抑制薬、胃酸中和薬、胃粘膜防御因子増強薬がある。抗潰瘍効果は胃酸分泌抑制薬が優れており、胃酸分泌抑制薬の中で、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) は酸分泌そのものを抑制する特徴をもつ。1996年Cookらは63のRCTを対象としたメタ解析を行い、重症患者に対するヒスタミンH₂受容体拮抗薬 (H2RA) の予防投与により明らかな消化管出血 (OR 0.58 [0.42~0.79]) および臨床的に重要な消化管出血 (OR 0.44 [0.22~0.88]) が有意に減少することを示した¹⁾。ただし、より新しい2000年のメタ解析では、H2RAであるラニチジンとプラセボ間で消化性出血の発生率が不変であるとされた²⁾。

しかしながら、これらの報告では、消化管出血予防薬投与による生命予後改善効果は明確に示されていない。これは、予防薬に関連した有害事象が出血予防による便益を凌駕する可能性があるためではないかと推察される。消化管出血予防薬の使用に際しては、予防薬投与による肺炎や*C. difficile*感染のリスクを比較検討する必要があるといえる。最新のメタ解析においても、PPIあるいはH2RA投与によっても生命予後は不変との結果である³⁾。

文 献

- 1) Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. JAMA 1996;275:308-14.
- 2) Messori A, Trippoli S, Vaiani M, et al. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for preventing stress ulcer: metaanalysis of randomized trials. BMJ 2000;321:1103-6.
- 3) Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med 2014;40:11-22.

CQ3-3：抗潰瘍薬の選択はどうすればよいか？

A3-3：

- 1) 出血予防効果が副作用より高いと考えられる患者にはヒスタミンH₂受容体拮抗薬あるいはプロトンポンプ阻害薬(PPI)の使用を弱く推奨する。(1A)(作成方法E-1)
- 2) 出血のリスクがあまり高くはないと考えられる患者ではスクラルファートなどの胃粘膜保護薬の使用を弱く推奨する。(1A)(作成方法E-1)
- 3) 出血リスクがなく、経腸栄養を行っている患者では予防投与をしないことを弱く推奨する。(2A)(作成方法E-1)

解説：前述の報告では¹⁾、H2RAの消化管出血予防効果は、スクラルファートや酸中和薬より優れている傾向にあった。1998年のCookらによる人工呼吸患者を対象とした大規模RCTでは、臨床的に明らかな消化管出血発生率はH2RA群1.7%対スクラルファート群3.8%[相対リスク(RR)0.44[0.21~0.92]]であった²⁾。

重症患者を対象としてH2RAとPPIを比較した大規模RCT(n=359)では、PPIであるオメプラゾールとH2RAであるシメチジンが比較され³⁾、臨床的に意味のある消化管出血発生率がオメプラゾールで少ない傾向にあったが有意ではなかった。Linらのメタ解析では、7つのRCT、936名の患者が対象となった。PPI対H2RAのリスク差は-0.04[-0.09~0.01]で有意でなく、不均一性が大きかった⁴⁾。また、肺炎発生率やICU滞在日数にも差を認めなかった。しかし、2012年のメタ解析では、8つのRCTと5つの抄録が対象となり、H2RAに比べPPI予防投与により消化管出血リスクは有意に軽減した(OR 0.30[0.17~0.54], NNT=39)。ただし、院内肺炎発生率(OR 1.05[0.69~1.62])や死亡率には差は認められなかった(OR 1.19[0.84~1.68])⁵⁾。

一方、ISD-9コードを基にした最新の大規模コホート研究では、35,312名のICU患者を対象にH2RAとPPIの効果が比較された。適切な背景因子調整やプロペンシティ調整を行った解析で、消化管出血の発生オッズは2.24(95%CI[1.81~2.76])、肺炎発生オッズ1.2[1.03~1.41]、*Clostridium difficile*腸炎(CDI)発生オッズ1.29[1.04~1.64]となり、H2RAの優位性が示された⁶⁾。最新のメタ解析では、H2RAとプラセボの比較により消化管出血の減少効果が示されているものの、対象となった研究の質が低いことが問題視されている⁷⁾。また、いずれにせよ生命予後は改善しない⁷⁾。

以上をまとめると、消化管出血予防効果を強く期待

する場合にはH2RAあるいはPPIを使用するのがよい可能性があるが、現時点でいずれが優れているかについての結論を導くことは難しい。

一方、消化管出血予防薬によりもたらされる危険性が勘案される必要がある。胃酸分泌抑制薬は、CDIの危険性を高める。2012年に報告された、観察研究をまとめた3つのメタ解析では、PPI使用によりCDI発生のオッズが有意に高くなる(3研究のOR 1.69, 1.74 および2.15)ことが示されている^{8)~10)}。さらに、PPIやH2RAなどの制酸剤の投与は、肺炎リスクを高める。人工呼吸中の患者においては、H2RAよりもスクラルファートを使用する方が人工呼吸器関連肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)発生率が低くなる。Cookらによるランダム的大規模RCTでは¹⁾、H2RAのラニチジンとスクラルファートを比較し、VAP発生率は19.1%対16.2%(相対リスク1.18[0.92~1.51])で差がなく、死亡率も同等(23.5%対22.9%)とされた。2000年のメタ解析では、スクラルファートよりもラニチジンで肺炎発生率が高いとされた²⁾。近年行われたHuangらによるメタ解析は、上記の論文を含めた10のRCT、2,092名が対象とされ、H2RAに比してスクラルファート群で胃内の細菌定着(OR 2.03[1.29~3.19])および肺炎発生率(OR 1.32[1.07~1.64])が有意に低下した¹¹⁾。特に、H2RA使用では晩期VAPの発生率が高かった(OR 4.36[2.09~9.09])。Herzigらは、63,878例の入院患者データベースを解析し、制酸剤は全体の52%に投与され、院内肺炎発生率は3.5%であり、重症度調整後、制酸剤使用患者の院内肺炎発生オッズは1.3[1.1~1.4]と有意に高いと報告した。プロペンシティマッチ手法でも同様の結果が得られた。また、PPIにおいて有意の関連性が得られたが(OR 1.3[1.1~1.4])H2RAとの関連性は有意ではなかった(OR 1.2[0.98~1.4])¹²⁾。Eomらは23のRCTを含む31の研究を統合した。肺炎発生オッズはPPI使用(調整後OR 1.27[1.11~1.46])、H2RA使用(調整後OR 1.22[1.09~1.36])ともに有意に高かった。RCTのみを解析すると、H2RAで院内肺炎発生リスクを有意に高めた(RR1.22[1.01~1.48])¹³⁾。PPIやH2RAにはCDIや肺炎発生率を高める危険性があり、スクラルファートではその危険性は低いといえる。

経腸栄養を受けている患者では、利益が少なく害が勝る可能性も指摘されている。Marikらは、H2RAの効果と、経腸栄養の有無の関連性を評価するメタ解析を行った¹⁴⁾。17研究(うち、経腸栄養を半数以上の患者が施行していた研究は3研究)、1,836名が解析対

象となった。H2RAは消化管出血を有意に低下させたが(OR 0.47 [0.29~0.76])、その治療効果は経腸栄養を受けない群においてのみ得られた。逆に、経腸栄養を受けている患者群ではH2RAによる消化管出血リスクは不変で(OR 1.26 [0.43~3.7])、院内肺炎発生率はむしろ上昇し(OR 2.81 [1.20~6.56])、死亡率も増加した(OR 1.89 [1.04~3.44])¹⁴⁾。対象となる研究数が少ないことが問題となるが、経腸栄養患者におけるH2RAの投与が不要であることが示唆される。

まとめると、消化管出血のリスクが高い場合、予防効果に優れたPPIまたはH2RAを使用し、リスクがあまり高くない場合には合併症の危険性を鑑みてスクラルファートをを用いることは受け入れやすい。一方、消化管出血のリスクがないか、経腸栄養が行われている場合には、消化管出血予防薬を投与しない選択が可能である。しかし、繰り返しになるが、消化性潰瘍予防による生命予後改善効果は全体としては示されておらず、消化管出血のリスク層別化に基づく治療薬選択は、前向き検討により確認されたものではない。したがって、個々の症例においてリスクを慎重に評価するとともに、予防投薬の必要性、効果、あるいは関連合併症に関して常に観察評価しながら使用判断することが肝要であろう。

文 献

- 1) Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308-14.
- 2) Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998;338:791-7.
- 3) Conrad SA, Gabrielli A, Margolis B, et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension vs. intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005;33:760-5.
- 4) Lin P, Chang C, Hsu P, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:1197-205.
- 5) Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, et al. Proton pump inhibitors vs. histamine-2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:507-20.
- 6) MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med* 2014;174:564-74.
- 7) Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients: A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:11-22.
- 8) Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-10.
- 9) Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1011-9.
- 10) Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225-33.
- 11) Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care* 2010;14:R194.
- 12) Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120-8.
- 13) Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;83:310-9.
- 14) Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:2222-8.

4. 分枝鎖アミノ酸 (branched chain amino acids, BCAA)

CQ4 : BCAA richな静脈栄養の投与はするか？

A4 : 一般的に重症患者に対するBCAA richな静脈栄養の投与はしないことを弱く推奨する。(2B) (作成方法F-1)

(肝不全を伴う意識障害患者については、現在作成中の各論「J. 病態別栄養管理法」を参照のこと)

解説 : 重症患者に対するBCAAの有用性を検討したRCT (クオリティB) は現在までに5編^{1)~5)}のみで、そのうち4編^{1),3)~5)}が死亡率に言及しており、1編⁵⁾のみでBCAA richな静脈栄養が死亡率を有意に低下させたと報告している。死亡率に言及している4編のメタ解析⁸⁾でBCAA richな栄養に優位性 [RR = 0.58 (0.26, 1.28)] があるものの統計学的な有意差はなかった ($P = 0.09$)。BCAAについては米国⁶⁾, ヨーロッパの最新の栄養ガイドライン⁷⁾には掲載されておらず、2009年に発表されたカナダのガイドラインに掲載されているのみであった。さらに2009年から現在に到るまでRCTおよびメタ解析は存在せず、カナダガイドライン2013年改訂版⁸⁾にも変更なしとされている。

Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009;28:387-400.

8) Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, et al. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. Nutr Clin Pract 2014;29:29-43.

文 献

- 1) Van Way CW 3rd, Moore EE, Allo M, et al. Comparison of total parenteral nutrition with 25 per cent and 45 per cent branched chain amino acids in stressed patients. Am Surg 1985;51:609-16.
- 2) Ott LG, Schmidt JJ, Young AB, et al. Comparison of administration of two standard intravenous amino acid formulas to severely brain-injured patients. Drug Intell Clin Pharm 1988;22:763-8.
- 3) von Meyenfeldt MF, Soeters PB, Vente JP, et al. Effect of branched chain amino acid enrichment of total parenteral nutrition on nitrogen sparing and clinical outcome of sepsis and trauma: a prospective randomized double blind trial. Br J Surg 1990;77:924-9.
- 4) Kuhl DA, Brown RO, Vehe KL, et al. Use of selected visceral protein measurements in the comparison of branched-chain amino acids with standard amino acids in parenteral nutrition support of injured patients. Surgery 1990;107:503-10.
- 5) Garcia-de-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. Crit Care Med 1997;25:418-24.
- 6) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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 2009;33:277-316.
- 7) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN

5. 高脂肪/低炭水化物 (high fat and low CHO) 栄養剤

CQ5：高脂肪/低炭水化物 (high fat and low CHO) 栄養剤は重症患者に投与するか？

A5：高脂肪/低炭水化物栄養剤 (high fat and low CHO) を重症患者に対してルーチンに使用しないことを弱く推奨する。(2D) (作成方法F-1)

解説：呼吸不全患者用の経腸栄養剤や静脈栄養剤に含まれる脂質の材料や組成(長鎖vs.中鎖脂肪酸, 大豆油, オリーブ油, ω -3脂肪酸, 10%溶液vs.20%溶液)についてのコンセンサスは得られていない。呼吸商を調整し, CO_2 産生を減少させるために設計された特殊な高脂肪/低炭水化物の栄養によって CO_2 産生が低下すると考えられている。しかし, ICU患者で脂肪/炭水化物比率を上げることによって, CO_2 産生量が有意に減少したのは過剰な栄養が供給されていた症例のみで, 必要栄養量に見合った量を適切に投与されていた場合は CO_2 産生量に対してそれほど影響しなかった¹⁾。

ICU患者に対する高脂肪/低炭水化物の栄養は通常の栄養との比較で, 死亡率^{2),3)}, 感染性合併症発生率³⁾, 在院日数³⁾に影響しなかった。一方, 高脂肪/低炭水化物経腸栄養剤の使用によって急性呼吸不全(COPDの急性増悪)患者の人工呼吸期間が通常の栄養剤に比べて有意に短縮したことが示されている²⁾。 CO_2 産生が著しく増加し, CO_2 貯留を生じやすい患者では経腸栄養そのものが不耐性となる可能性があるため, 必要栄養量を超える栄養投与は避けるべきである^{1),2),4)}。

また, 高脂肪/低炭水化物の栄養では高血糖患者の血糖値が通常の栄養に比べて有意に低く, インスリン使用量が減少したと報告されている³⁾。しかし, 高脂肪/低炭水化物の有効性を示した報告はこれらの2文献^{2),3)}のみであるため, 高脂肪/低炭水化物の栄養剤使用を推奨する十分なデータとはいえない。COPDの急性増悪による呼吸不全患者における人工呼吸期間や高血糖を伴う集中治療患者の血糖コントロールに関しては有効となる可能性もある。

一方, 熱傷患者を対象としたレビュー⁵⁾では, 低脂肪/高炭水化物の栄養剤に比べて, 高脂肪/低炭水化物の栄養剤の使用によって肺炎の発生率が上昇したと報告されていることから, 対象患者によっては高脂肪/低炭水化物の栄養剤が有害となる可能性もあるため, 注意が必要である。

なお, 本項目はASPEN/SCCM 2009でも取り上げられているが, 脂肪は一般的な脂肪組成に関するものであり, ARDS/ALIに対して推奨される魚油やボラージ油とは異なるため, 混同しないよう注意が必要

である。

文 献

- 1) Radrizzani D, Iapichino G. Nutrition and lung function in the critically ill patient. *Clin Nutr* 1998;17:7-10.
- 2) 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.
- 3) Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr* 2003;22:295-305.
- 4) Barale F, Verdy S, Boillot A, et al. Calorimetric study of enteral low-carbohydrate diet in patients with respiratory insufficiency and decompensation. *Agressologie* 1990;31:77-9.
- 5) Masters B, Aarabi S, Sidhwa F, et al. High-carbohydrate, high-protein, low-fat versus low-carbohydrate, high-protein, high-fat enteral feeds for burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD006122.

6. 脂肪乳剤

CQ6-1：脂肪乳剤の投与速度と投与量は？

A6-1：脂肪乳剤投与に関して，投与速度は0.1～0.2 g triglycerides/kg/hr まで，投与量は0.7～1.5 g/kg/dayを超えないようにすることを弱く推奨する。(2C) (作成方法F-1)

解説：脂肪乳剤の投与量に関して，オーストラリアの急性期病院のアンケート調査¹⁾では，平均2 g/kg/day (1.0～3.5 g/kg/day)と報告されているが，安全性についての検討は記載がない。また，Major Surgery術後の検討ではWichmannら²⁾が1.5 g/kg/dayまでは安全であると報告している。投与速度に関しては0.1～0.2 g triglycerides/kg/hrまでは安全であるとCarpentierら³⁾は報告している。0.1 g/kg/hrの速度は10%大豆油200 mlを使用する際，50 kgの患者に対して4時間の投与時間となる。以上のことからESPENの静脈栄養のガイドライン⁴⁾では，脂肪乳剤は0.7～1.5 g/kg/dayを超えないように投与すべきとしている。

文 献

- 1) Ali AB, Chapman-Kiddell C, Reeves MM. Current practices in the delivery of parenteral nutrition in Australia. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:554-60.
- 2) Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med* 2007;35:700-6.
- 3) Carpentier YA, Hacquebard M. Intravenous lipid emulsions to deliver omega 3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:145-8.
- 4) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2009;28:387-400.

CQ6-2：脂肪乳剤はいつ，どんな種類のものを投与するか？

A6-2：

- 1) 経腸栄養が施行できていれば，大豆由来の脂肪乳剤の投与を控えることを弱く推奨する。(2C) (作成方法A)
- 2) 経腸栄養が施行できていない場合，静脈栄養が10日間以内であれば，大豆由来の脂肪乳剤の投与は控えることを弱く推奨する。(2C) (作成方法A)
- 3) 経腸栄養が施行できていない場合，静脈栄養が10日間以上であれば，大豆由来の脂肪乳剤を投与すべきであるが，至適な投与量に関する根拠は不十分である。(unknown field) (作成方法A)
- 4) 栄養不良が基にある重症患者では，大豆由来の脂肪乳剤を投与すべきであるが，至適な投与量に関する根拠は不十分である。(unknown field) (作成方法A)

解説：現在，日本には，大豆由来の脂肪乳剤の他，鎮静薬として2,6-ジイソプロピルフェノール(ディプリバン[®]，プロポフォル[®])があり，集中治療室でも使用されている。これは，溶媒として脂肪乳剤が使用されており，大豆油(LCT)だけのもの(ディプリバン[®])と，大豆油(LCT) + 中鎖脂肪酸MCT(プロポフォル[®])のものがある。MCTの脂肪酸酸化にはL-カルニチン非依存性であることが知られている。これら脂肪乳剤は1.1 kcal/mlのエネルギーがあることを考慮しながら栄養管理を行うべきである。

経腸栄養が施行できている重症患者，10日間以内の静脈栄養のみを行っている重症患者に関しては，2つのRCT^{1),2)}を鑑みれば大豆由来の脂肪乳剤は投与を控えることを考慮すべきである。Battistellaらの報告¹⁾によると，外傷患者に関しては大豆由来の脂肪乳剤を使用した群が使用しなかった群と比較して肺炎(73% vs. 48%, $P = 0.05$)や敗血症(43% vs. 19%, $P < 0.05$)が有意に多かった。McCowenらの報告²⁾では低カロリー(炭水化物1,000 kcal/day, 蛋白質70 g/day)と通常のカロリー(炭水化物25 kcal/kg/day, 蛋白質1.5 g/kg/day, 大豆由来の脂肪乳剤の使用)を比較している。大豆由来の脂肪乳剤を使用した通常のカロリー群の方が低カロリー群と比較し感染率が上昇する傾向にあった(53% vs. 29%, $P = 0.2$)。これら2つの報告によると死亡率に関しては脂肪乳剤の使用群，非使用群間に差は認められなかった。1990年代後半から2000年のRCTであり，使用されている脂肪乳剤は大豆由来(n-6系脂肪乳剤を多く含有)であった。現在，ヨーロッパを中心にn-3系脂肪酸やオリー

ブ油などを含有した脂肪乳剤投与の臨床研究が活発に行われており、その利点が注目されている。本邦では大豆由来の脂肪乳剤しか販売されていない現状を考えると、n-3系脂肪酸などが含有されている脂肪乳剤の開発販売にも期待が高まる。

栄養不良が基にある重症患者、10日間以上の静脈栄養のみを行っている重症患者に関しては、RCTが存在しないため言及が困難であるが、個々の症例に応じて必須脂肪酸欠乏に陥ることなく投与を開始することは必要である。

さらに、Devaudらの前向き観察研究³⁾では、内科・外科系混合型のICU入室患者で血清トリグリセリド濃度が2 mmol/l(177.14 mg/dl)以上の99人と2 mmol/l未満の121人の比較では、上記の2,6-ジイソプロピルフェノール(ディプリバン[®]、プロポフォル[®])の投与量が有意に高く、ICU死亡率、院内死亡率に差はないものの、人工呼吸器期間が有意に長く、ICU滞在日数も長いという報告があり、2,6-ジイソプロピルフェノール(ディプリバン[®]、プロポフォル[®])投与中の患者には週2回のトリグリセリド濃度の測定を推奨している。

脂肪酸は、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸(二重結合を1つもつ単価不飽和脂肪酸、二重結合を2つ以上もつ多価不飽和脂肪酸)に分類される。また炭素原子の数により短鎖(8未満)、中鎖(8~14)、長鎖(15以上)脂肪酸と呼ばれる。また二重結合の位置が端の炭素から数えて最初に何番目かに存在するかで、典型的なものでは ω 3(n-3)、 ω 6(n-6)、 ω 9(n-9)と区別される。脂肪酸の役割は多岐にわたるが、①エネルギー源、②細胞膜の構成要素、③生物活性を持つ脂質代謝物への変換(プロスタグランジン類など)とそれによる遺伝子発現などを含む細胞反応が重要である。身体の中で色々な脂肪酸が合成可能であるが、リノール酸(18-carbon n-6 fatty acid)と α -リノレン酸(18-carbon n-3 fatty acid)は必須脂肪酸であり体内で合成不能である。

長鎖脂肪酸(LCT) + 中鎖脂肪酸(MCT)とLCTを比較した4つのRCTがあり、Garnacho-Monteroらの2002年の報告⁴⁾では、敗血症患者72人に対するICUでの死亡率に関してLCT + MCT(23%)とLCT(30%)と若干のICU死亡率減少傾向があったが有意差は認めなかった。他の3つのRCT^{5)~7)}と合わせると死亡率減少は明確ではない(RR 0.84, CI 0.43, 1.61, $P = 0.59$)。Lovinelliら⁷⁾はCOPDの患者14人に対して人工呼吸からのウィーニングに関して比較したところLCT + MCT(52 ± 36 hr)はLCT(127 ± 73

hr)と比較して有意に短かった($P < 0.05$)が、全体的な人工呼吸器からの離脱日数には差がなかった。感染率に関しては、Lindgrenら⁵⁾の報告ではLCT + MCT(27%)とLCT(40%)とあるが、Lovinelliら⁷⁾の報告では動脈血培養陽性率には差がないとしている。ICU滞在率に関してNijveldtら⁶⁾とGarnacho-Montero Jら⁴⁾の報告でLCT + MCTとLCTでは差がなかった($P = 0.51$)。

脂肪乳剤に関しては、未だ不明な点が多く、今後さらなる検討が望まれる。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Devaud JC, Berger MM, Pannatier A, et al. Hypertriglyceridemia: a potential side effect of propofol sedation in critical illness. *Intensive Care Med* 2012;38:1990-8.
- 4) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002;18:134-8.
- 5) Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Borg K, et al. Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium-and long-chain fatty acids in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2001;20:43-8.
- 6) Nijveldt RJ, Tan AM, Prins HA, et al. Use of a mixture of medium-chain triglycerides and longchain triglycerides versus longchain triglycerides in critically ill surgical patients: a randomized prospective double-blind study. *Clin Nutr* 1998;17:23-9.
- 7) Lovinelli G, Marinangeli F, Ciccone A, et al. Parenteral nutrition in ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease: long chain vs medium chain triglycerides. *Minerva Anestesiol* 2007;73:65-76.

7. 東洋医学的アプローチ

CQ7-1: 消化管運動の改善のために漢方薬の投与を行うか?

A7-1: 消化管運動の改善目的での漢方薬の使用に関する推奨は、結論を出すには十分なエビデンスがない。(unknown field) (作成方法G)

*クオリティDの文献が主なので構造化抄録は作成しない。

解説: 該当する重症患者に対する無作為化試験は、検索し得なかった。集中治療領域で今後効果が期待されている漢方薬としては、以下の2つが挙げられる。いずれも消化管の運動を改善させることが基礎研究で報告されているものである。1つは、六君子湯であり、この薬剤は胃排泄能促進作用¹⁾、摂食亢進作用を持つグレリンの分泌促進や分解阻害²⁾、グレリンシグナルの活性化³⁾に関与していると報告されており、胃残量の多い集中治療患者に対する研究が待たれるところである。2つ目は、大建中湯であり、この薬剤は5-HT₃受容体、5-HT₄受容体を介するアセチルコリン遊離促進作用^{4)~6)}、モチリン分泌促進作用⁷⁾、腸管粘膜層受容体刺激作用⁸⁾による消化管運動促進作用が報告されている。臨床例では、健康な米国人に対し、大建中湯 15 g/day 5日間投与群とプラセボ群で上行結腸の排出時間を有意に短縮するというRCT⁹⁾、腹部術後イレウス例における再手術率、再発率を低下するというRCT¹⁰⁾、胃全摘術後空腸ろう留置患者の栄養投与時の症状を改善するというRCT¹¹⁾がある。

作用メカニズムとしては、重症患者に関しても効果が期待されるが、いずれも重症患者に対する検討ではなく、unknown fieldとし、今後集中治療領域での研究が報告されることが望まれる。

文 献

- 1) Kido T, Nakai Y, Kase Y, et al. Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N(G)-nitro-L-arginine. *J Pharmacol Sci* 2005;98:161-7.
- 2) Sadakane C, Muto S, Nakagawa K, et al. 10-Gingerol, a component of rikkunshito, improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;412:506-11.
- 3) Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, et al. Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Transl Psychiatry* 2011;1:23.
- 4) Shibata C, Sasaki I, Naito H, et al. The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 1999;126:918-24.
- 5) Satoh K, Hayakawa T, Kase Y, et al. Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig Dis Sci* 2001;46:250-6.

- 6) Fukuda H, Chen C, Mantyh C, et al. The herbal medicine, Dai-Kenchu-to, accelerates delayed gastrointestinal transit after the operation in rats. *J Surg Res* 2006;131:290-5.
- 7) Nagano T, Itoh H, Takeyama M. Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull* 1999;22:1131-3.
- 8) Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, et al. Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol* 2001;86:32-7.
- 9) Manabe N, Camilleri M, Rao A, et al. Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298:970-5.
- 10) Itoh T, Yamakawa J, Mai M, et al. The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res* 2002;30:428-32.
- 11) Endo S, Nishida T, Nishikawa K, et al. Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg* 2006;192:9-13.

CQ7-2：消化管運動の改善のために鍼治療を行うか？

A7-2：消化管運動改善に鍼治療が有効である根拠は不十分である。(unknown field) (作成方法G)

*論文が1つしかないので構造化抄録は作成しない。

解説：Pfabらは、Grade III, IVのくも膜下出血の動脈瘤術後、脳内出血、頭部外傷で鎮静され、1日500 ml以上の胃残量が2日間続く患者に対し、電気鍼治療群(15名)と薬物治療群(15名)に分け検討したRCTを報告している¹⁾。電気鍼治療群は両側のPC-6【内関：手の手掌側で手首から2寸(1寸は患者の親指の幅)肩に向かった正中】を電気針刺激し、薬物治療群は、metoclopramide 10～20 mgを8時間ごとに静注するのを標準治療とし、効果不十分の際はcisapride 10 mgを8時間ごとに静注、erythromycin 500 mgを24時間ごとに静注を追加した。2日続けて胃残量が200 ml以下になった時点で治療成功とし、6日間介入まで治療を行った結果、患者背景には差はなく、治療5日後の成功率は、電気鍼治療群が80%、薬物治療群60%と有意差がなかったものの、48時間以内に胃残量が200 ml以下になった症例は電気鍼治療群47%に対し、薬物投与群20% ($P < 0.05$)と有意差を認め、さらに経腸栄養投与量から胃残量を減じた栄養バランスは、電気鍼治療群で14名が増加したのに対し、薬物治療群は7名の増加にとどまり ($P = 0.014$)、有効な経腸栄養投与が行え、さらに副作用はなかったと報告した。

現在のところ報告がRCT 1編しかなく、対象患者数、疾患も限られているためエビデンスレベルはunknown fieldとした。今後さらなる研究が報告されることが望まれる。

文 献

- 1) Pfab F, Winhard M, Nowak-Machen M, et al. Acupuncture in critically ill patients improves delayed gastric emptying: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2011;112:150-5.

G. 血糖管理

1. 血糖目標値

CQ1：目標血糖値はいくつにすべきか？

A1：180 mg/dl以上の高血糖を呈した場合、血糖値を低下させるためにインスリン投与を開始する。血糖値のコントロールを行う際には、目標血糖値は180 mg/dl以下とし、血糖値を80～110 mg/dlに維持する強化インスリン療法は行わないことを強く推奨する。(1A) (作成方法A)

解説：心臓外科ICUでの単独施設無作為化比較試験は、目標血糖値を80～110 mg/dlとする強化インスリン療法を行うことで、ICUでの死亡率が低下することを報告した¹⁾。引き続き、内科系ICUでICU滞在期間が3日以上と見積もられた患者を対象とした無作為化比較試験が行われたが、強化インスリン療法の使用で、全患者群の死亡率は減少しなかった²⁾。

SSCG2008³⁾が報告されて以降、強化インスリン療法に関するいくつかの無作為化比較試験^{4)～6)}とメタ解析⁷⁾⁸⁾が報告された。これらの研究で強化インスリン療法は、重症低血糖(血糖値 ≤ 40 mg/dl)の発症頻度を有意に上昇させたが^{4)～8)}、死亡率は減少させなかった⁴⁾⁶⁾。また、NICE-SUGAR trialでは、強化インスリン療法は90日死亡率を増加させた⁵⁾。Friedrichのメタ解析では外科系・内科系いずれの集中治療患者を対象とした場合でも、強化インスリン療法は有益ではないと報告している⁷⁾。

血糖値180 mg/dl以上でインスリンプロトコルを開始することや180 mg/dl以下を目標血糖値とすることの根拠は、NICE-SUGAR trialに由来している。NICE-SUGAR trialは、ICU患者における血糖管理の目標値を検証した無作為化比較試験のうち、最大規模の研究である。NICE-SUGAR trialのサブグループ解析では、強化インスリン療法が死亡率に与える影響は、非糖尿病患者と糖尿病患者の間で有意差はなかった(オッズ比；非糖尿病患者 vs. 糖尿病患者, 1.12 vs. 1.21, $P = 0.60$)⁵⁾。したがって、糖尿病患者であっても強化インスリン療法の使用は推奨できず、180mg/dl以下を目標血糖値とする。

DIGAMI studyは、HbA1c 8%前後の心筋梗塞後患者を対象とし、目標血糖値198 mg/dl未満とする血糖管理とインスリンを使用しない管理方法を比較検討した多施設無作為化比較試験である⁹⁾。DIGAMI studyでは、目標血糖値198 mg/dl未満とする血糖管理を行うことは、インスリンを使用しない場合と比較して1年後死亡率を有意に低下させた。糖尿病患者は低血糖

の発生率が高いため^{10,11)}、重症化以前に血糖コントロールが不良な患者で低血糖のリスクが高いと判断した場合、144～180 mg/dlよりやや高めの198 mg/dl未満を目標としても良い。

海外では血糖値の単位として、mmol/lを用いる国がある。1 mmol/l = 18 mg/dlであり、上記の180, 198 mg/dLは、10, 11 mmol/lから算出されている。血糖測定値の誤差は後述の通り大きいため、血糖コントロールを行う際には、198 mg/dl未満ではなく200 mg/dl未満など使用しやすい数値を使用してもよい。患者の状態、重症度および医療者の判断によるが、重症患者では、静脈栄養や持続経腸栄養によって栄養投与される場合がある。この際のインスリン投与は、間歇的投与と比較して、持続的静脈投与の方が低血糖や血糖の変動が少なくなると考えられており、各ガイドラインでも推奨されている。間歇的経腸栄養投与が行われている際には、間歇的インスリン投与の使用も考慮する。

通常の血糖管理と比べて、人工膵臓を用いた持続血糖管理は、術後患者を対象とした研究において、低血糖の減少、インスリン使用量の減少、在院日数の短縮、感染発生率の低下などが報告されている^{12),13)}。人工膵臓の利用が可能な施設においては、報告を行った研究施設と自身の施設における栄養療法・患者構成を比較した上で、その使用を考慮しても良い。

文 献

- 1) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- 2) van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- 3) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 4) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39.
- 5) Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- 6) Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:341-8.
- 7) Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK. Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010;14:324.
- 8) Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data.

CMAJ 2009;180:821-7.

- 9) Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- 10) Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007;35:2262-7.
- 11) Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: Predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med* 2009;37:2536-44.
- 12) Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, et al. Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having pancreatic resection: a prospective randomized clinical trial. *Arch Surg* 2009;144:933-7.
- 13) Okabayashi T, Nishimori I, Maeda H, et al. Effect of intensive insulin therapy using a closed-loop glycemic control system in hepatic resection patients: a prospective randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32:1425-7.

2. 血糖コントロール

CQ2：血糖値測定をどのようにすべきか？

A2：

- 1) 経静脈的インスリン療法を受けているすべての患者は血糖値とインスリン投与量が安定するまで1～2時間ごとに、安定したのちは4時間ごとに、血糖値を測定することを強く推奨する。(1C) (作成方法C)
- 2) 毛細管血を使用した簡易血糖測定法は血液ガス分析器による血糖測定と比較して測定誤差が大きく、正確性に欠けるため、血液ガス分析器による血糖測定の使用を強く推奨する。(1B) (作成方法C)
- 3) 血液ガス分析器による血糖測定でも測定誤差が生じるため、適宜中央検査室での血糖測定を行い、その正確性を確認することを強く推奨する。(1B) (作成方法C)

解説：インスリン使用時に生じる危険な低血糖を避けるためには、頻回の血糖測定を行う必要があるが、頻回の血糖管理は煩雑であり、医療者が他の治療を行う時間を減らさう。過去の急性期血糖管理の研究では、血糖値は少なくとも4時間ごとには測定されている。NICE-SUGAR studyでの通常血糖管理群3,013名(目標血糖値；144～180 mg/dl)でも血糖値は少なくとも4時間ごとに測定されていた。しかし、477名(15.8%)において41～70 mg/dlの中等度低血糖が少なくとも1度は生じ、15名(0.5%)において40 mg/dl以下の重度低血糖が少なくとも1度は生じていた。また、これらの低血糖発生はいずれも死亡率増加と有意に関連していた¹⁾。

以上から、重症患者にインスリンを使用する際には、血糖測定の間隔を4時間以上あけることは推奨できない。本ガイドラインでは、インスリンを使用している重症患者では低血糖発生率の危険性が高いことを留意し、少なくとも4時間ごとに血糖測定することを推奨する。

多くの重症患者の血糖測定では簡易血糖測定が選択されるが、その測定値は不正確でしばしば高く見積もられるため、低血糖の発生を見逃す可能性がある。毛細管血を使用した簡易血糖測定は、血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意に測定誤差の発生率が高い²⁾。また、全血を用いた簡易血糖測定は、血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意ではないが測定誤差の発生率が高い傾向がある²⁾。よって、重症患者における血糖管理は血液ガス分析器による血糖測定を使用することが推奨される。しかし、低血糖帯(血糖値80 mg/dl以下)では、血液ガス分析器による血糖

測定においても有意に測定誤差の発生率が増加するため注意が必要であり、中央検査室での血糖測定(全血ではなく血清を用いた測定)による再検を適宜行い、その正確性を確認する必要がある。

簡易血糖測定による血糖値の測定誤差は、採血部位と測定器の種類以外にも、サンプルのヘマトクリットや酸素分圧、薬剤など様々な要因により影響を受ける。特に血糖測定範囲を逸脱した患者³⁾、貧血を呈した患者⁴⁾、低血圧患者⁴⁾、カテコラミン使用中の患者⁵⁾では、血糖値の測定誤差が大きくなりやすい。

文 献

- 1) Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18.
- 2) Inoue S, Egi M, Kotani J, et al. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care* 2013;17:R48.
- 3) Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:2778-85.
- 4) Ghys T, Goedhuys W, Spincemaille K, et al. Plasma-equivalent glucose at the point-of-care: evaluation of Roche Accu-Chek Inform and Abbott Precision PCx glucose meters. *Clin Chim Acta* 2007;386:63-8.
- 5) Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al. Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:87-91.

H. 経腸栄養療法中の患者管理

1. 胃管の位置確認

CQ-1：留置された胃管の位置確認はどのように行うか？

A-1：胃管を留置あるいは再留置した場合，X線による確認を行うことを強く推奨する。(1D) (作成方法G)
*アウトカムを評価した文献がないため構造化抄録は作成しない。

解説：2,000件以上の胃管挿入を観察した報告¹⁾では1.3～2.4%に胃管の位置異常を認め，その約半数は人工呼吸管理中の患者であった。胃管の誤留置による合併症は気胸が最も多く²⁾，国内外で死亡例が報告^{1),3)}されている。

胃管先端の位置確認方法として，X線による胃管先端の位置確認，吸引した排液のpH確認，気泡音の聴診，呼気二酸化炭素の検出による確認方法がある。このうちX線以外の確認方法は盲目的な確認方法である。集中治療を受けている患者はX線撮影が容易な環境にあるため胃管留置時と再留置時はX線による確認を行うことを推奨する。

2. 胃内残量の管理

CQ2：経腸栄養を継続しても良い胃内残量は？

A2-1：胃内残量が500 ml以内であれば経腸栄養を中断しないことを弱く推奨する。(2C) (作成方法A)

解説：SCCMとASPENの合同ガイドライン⁴⁾では胃内残量250～500 mlであれば経腸栄養の中断を見送るべきとし，Canadian Clinical Practice Guidelines⁵⁾では胃内残量500 mlを閾値とし，胃内残量が250～500 mlならば経腸栄養継続を許容するとしている。

胃内残量をチェックした後の胃内残渣の対処として胃内残量が250 mlまでならば胃内へ戻しても，破棄しても高血糖や下痢，胃内容物排出遅延などの合併症は変わらない⁶⁾ため，各施設の取り決めで行う。

3. 経腸栄養投与中の体位

CQ3：気管挿管患者の経腸栄養投与中の体位はどのようにすべきか？

A3-1：経腸栄養中は30～45°のセミファーラー位を維持することを強く推奨する。(1C) (作成方法A)

A3-2：医師は経腸栄養中の患者に関する体位の指示を明確に行うことを強く推奨する。(1C) (作成方法A)

解説：経腸栄養管理中に限らず，重症患者へのヘッドアップを基本とした体位管理は最も経済的に負担の少ない誤嚥予防対策である^{7)～9)} (D-4-1参照)。医師の指

示が明確化されることでより徹底した体位管理ができる¹⁰⁾。

4. 経腸栄養の間欠投与と持続投与

CQ4：経腸栄養は間欠投与と持続投与のどちらがよいか？

A4：重症患者への経腸栄養投与は可及的に持続投与で行うことを強く推奨する。(1C) (作成方法A)

解説：誤嚥については有意差はないが，下痢などの合併症が低い傾向が報告^{11),12)}されている。特に，下痢について持続的投与が有意に少ない¹³⁾ (A-3-2参照)。重症患者の誤嚥や下痢の発生は経腸栄養継続の支障となるため，可能であれば持続的投与が望ましい。

5. 経腸栄養投与の開放式システムと閉鎖式システム

CQ5：経腸栄養投与方法として開放式システムと閉鎖式システムのどちらがよいか？

A5：開放式システムと閉鎖式システム両者いずれが栄養剤の感染による下痢の予防に有効であるかを示す十分な根拠がない。(unknown field, D) (作成方法G)
*ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成するが，クオリティDの文献が1つしかないので，構造化抄録は作成しない。

解説：経腸栄養投与システムには，ボトルからルートを直接つなぎ投与する閉鎖式システムと，パッケージされたものを別の容器に移す開放式システムがある。臨床では栄養剤の感染に基づく下痢の発生が懸念される。

ICU入院患者に対し，閉鎖式システムと開放式システムの使用を観察した2つの報告では両者の違いによる下痢発生率，エネルギー投与量，蛋白投与量に有意差は認めていない^{14),15)}。そのため，いずれかを選択するかは十分な根拠は存在しない。

6. 便失禁管理システム

CQ6：経腸栄養管理中の激しい下痢に対して便失禁管理システムを使うか？

A6：経腸栄養管理中の激しい下痢に対しては，便失禁管理システムを使うことを弱く推奨する。(2D) (作成方法G)

*ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成するが，クオリティDの文献が2つしかないので，構造化抄録は作成しない。

解説：便失禁管理システムの使用で，熱傷患者の尿路感染率および軟部組織感染率が低下する¹⁶⁾。重症患者への失禁関連皮膚障害のスキントラブルの予防また

は改善が報告¹⁷⁾されている。

便失禁管理システムは制御困難な下痢に対して使用する意義はあるが、十分な観察と監視のもと添付文書の記載を遵守し、使用によるトラブルを回避しながら使用する。

7. 栄養チューブの口径と誤嚥

CQ7：栄養チューブは、誤嚥防止のために、可及的に口径が小さいものを選択するか？

A-7：栄養チューブは、誤嚥防止のためには、可及的に口径の小さなチューブを選択することを弱く推奨する。(2D)

ただし、胃内残量を測定する場合には口径の太いチューブが必要となる。(作成方法G)

*ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成するが、文献は1つしかないので、構造化抄録は作成しない。

解説：栄養チューブは口径がより小さいチューブが嚥下に及ぼす影響が少なくなり¹⁸⁾、誤嚥の危険性が減少する可能性がある。そのため8 Fr以下の栄養チューブを選択することが望ましい。ただし、胃内残量を測定する場合には口径の太いチューブが必要となる¹⁹⁾。

8. 胃瘻の適応

CQ8：長期間の経鼻経管栄養を必要とする患者に胃瘻を造設するか？

A9：長期間の経鼻経管栄養を必要とする患者に対し、胃瘻の造設をしないことを弱く推奨する。(2D) (作成方法G)

*ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成するが、クオリティDの文献しかない、評価アウトカムが一致しないことから、構造化抄録は作成しない。

解説：非重症患者のコホート研究²⁰⁾では、PEG造設30日後78%の患者が生存し、経鼻栄養チューブに比べ、栄養チューブ自己(事故)抜去に関するトラブルも少ない。また小規模なRCT²¹⁾ではあるが、早期胃瘻を造設した患者は経鼻経管栄養法に比べ肺炎発症率が少ないという報告がある。一方、脳卒中発症後の患者を対象に経鼻経管栄養と胃瘻(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)を比較したFOOD Trial²²⁾では6ヵ月後の機能的予後や死亡率はtube feeding群よりもPEG群で高く、早期のPEG造設を勧めていない。これらの報告は対象患者(病態)が異なり、結果の示す方向性も一致しないため、このCQに対するAnswerを決定する十分な根拠がない。

I. 静脈栄養療法中の患者管理

1. 中心静脈カテーテル挿入時の感染防御

CQ1：中心静脈カテーテル挿入時の感染防御に有効な方法は？

A1：中心静脈カテーテルの挿入時に、マキシマムバリアプレコーションを実施することを強く推奨する。(1A) (作成方法A)

解説：中心静脈カテーテルの挿入に際しては、挿入前の手洗いの徹底、キャップ・マスク・滅菌ガウン・滅菌手袋・大型滅菌ドレープを使用したマキシマムバリアプレコーション(maximal barrier precaution)を徹底することでカテーテル関連血流感染(catheter-related bloodstream infection)が低減^{23)~26)}するとされている。さらにカテーテル挿入部位のクロルヘキシジンによる消毒と大腿静脈留置の回避、不要な中心静脈カテーテルの抜去を組み合わせることで感染率は低下する²⁵⁾。中心静脈カテーテルの感染管理に関して米国CDCガイドライン²⁷⁾にまとめられていると同様に、挿入手技や管理によって感染率を低減できる可能性が高いため、マキシマムプリコーションを含めた感染対策の実施を強く推奨する。

2. 中心静脈カテーテルの留置部位の選択

CQ2：中心静脈カテーテル挿入部位はカテーテル感染発生に影響するか？

A2：中心静脈カテーテル関連血流感染(catheter-related bloodstream infection)の発生率は、マキシマムプリコーションを行えば内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈のどの部位を選択しても変わらない。(2B) (作成方法A)

解説：大腿静脈への中心静脈カテーテルの留置は鎖骨下静脈や内頸静脈に比べ血流感染率が高く²⁸⁾²⁹⁾、内頸動脈は鎖骨下静脈に比べ血流感染が多い傾向³⁰⁾が示されていたが、中心静脈カテーテルの細菌定着と感染率に差がない報告³¹⁾や細菌定着は鎖骨下静脈で少ないが感染率に差がないという報告³²⁾がある。また近年のメタ解析³³⁾ではいずれのアクセスにおいてもカテーテル関連血流感染率に差はみられなかった。中心静脈カテーテル留置に際してはマキシマムプリコーションを実施し、気胸などの合併症によるリスクが少なく、かつ実施者の慣れた部位を選択すべきである。

3. 静脈カテーテルの交換

CQ3：静脈カテーテルの交換時期は？

A3：中心静脈カテーテルはカテーテル血流関連感染

が疑われる場合のみ交換する。末梢静脈カテーテルは点滴漏れや感染など臨床的に問題がない限り、72～96時間ごとの交換はしない。(2C) (作成方法A)

解説：中心静脈カテーテルの交換時期について、交換時期を決め定期的に交換してもカテーテル血流関連感染の発生率に差は認めない。

末梢静脈カテーテルについては96時間以降の交換でも静脈炎の発生率に差はない^{34)～36)}。中心・末梢静脈カテーテルの交換については米国CDCガイドライン²⁷⁾の勧告に準ずる。

文 献

- 1) Sorokin R, Gottlieb JE. Enhancing patient safety during feeding-tube insertion: a review of more than 2,000 insertions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:440-5.
- 2) Giantsou E, Gunning KJ. Blindly inserted nasogastric feeding tubes and thoracic complications in intensive care. *Health* 2010;2:1135-41.
- 3) 経鼻栄養チューブ誤挿入による死亡事故について。日本看護協会医療看護安全情報 2005.
- 4) Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009;37:1757-61.
- 5) Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, et al. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation. *Nutr Clin Pract* 2014;29:29-43.
- 6) Juvé-Udina ME, Valls-Miró C, Carreño-Granero A, et al. To return or to discard? Randomised trial on gastric residual volume management. *Intensive Crit Care Nurs* 2009;25:258-67.
- 7) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:1851-58.
- 8) van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006;34:396-402.
- 9) Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube fed patients: frequency outcomes and risk factors. *Crit Care Med* 2006;34:1007-15.
- 10) Helman DL Jr, Shermer JH 3rd, Fitzpatrick TM, et al. Effect of standardized orders and provider education on head of bed positioning in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 2003;31:2285-90.
- 11) Ciocon JO, Galindo-Ciocon DJ, Tiessen C, et al. Continuous compared with intermittent tube feeding in the elderly. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:525-8.
- 12) Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, et al. Comparison of continuous vs intermittent nasogastric enteral feeding in inpatients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract* 2002;17:118-22.
- 13) Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, et al. Comparison of continuous vs intermittent tube feedings in adult burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1981;5:73-5.
- 14) Mickschl DB, Davidson LJ, Flournoy DJ, et al. Contamination of enteral feedings and diarrhea in patients in intensive care units. *Heart Lung* 1990;19:362-70.
- 15) Silva SM, Assis MC, Silveira CR, et al. Open versus closed enteral nutrition systems for critically ill adults: is there a difference?. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58:229-33.
- 16) Echols J, Friedman BC, Mullins RF, et al. Clinical utility and economic impact of introducing a bowel management system. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2007;34:664-70.
- 17) Padmanabhan A, Stern M, Wishin J, et al. Clinical evaluation of a flexible fecal incontinence management system. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;16:384-93.
- 18) Nishi M, Takehara I, Ikai T, et al. Effects of nasogastric tube on swallowing frequency of swallowing residue and back flow of bolus. *Jpn J Rehabil Med* 2006;43:243-8.
- 19) 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;29:192-7.
- 20) Taylor CA, Larson DE, Ballard DJ, et al. Predictors of outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy: a community-based study. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1042-9.
- 21) Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, et al. Early gastrostomy reduces the rate of ventilator-associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J* 2005;26:106-11.
- 22) Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:764-72.
- 23) Carrer S, Bocchi A, Bortolotti M, et al. Effect of different sterile barrier precautions and central venous catheter dressing on the skin colonization around the insertion site. *Minerva Anestesiologica* 2005;71:197-206.
- 24) Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:231-8.
- 25) Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-32.
- 26) McLaws ML, Burrell A. Zero risk for central line-associated bloodstream infection: Are we there yet?. *Crit Care Med* 2012;40:388-93.
- 27) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:162-93.
- 28) Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:700-7.
- 29) Lorente L, Henry C, Martin MM, et al. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* 2005;9:631-5.
- 30) Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access—a systematic review. *Crit Care Med* 2002;30:454-60.
- 31) Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL, et al. The incidence of infectious complications of central venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an

- intensive care unit population. Crit Care Med 2005;33:13-20.
- 32) Gowardman JR, Robertson IK, Parkes S, et al. Influence of insertion site on central venous catheter colonization and bloodstream infection rates. Intensive Care Med 2008;34:1038-45.
- 33) Marik P, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. Crit Care Med 2012;40:2479-85.
- 34) Lai KK. Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours. Am J Infect Control 1998;26:66-70.
- 35) Webster J, Clarke S, Paterson D. Routine care of peripheral intravenous catheters versus clinically indicated replacement: randomised controlled trial. BMJ 2008;337:a339. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a339>
- 36) Webster J, Osborne S, Rickard CM, et al. Clinically-indicated replacement versus routine replacement of peripheral venous catheters. Cochrane Database Syst Rev 2013;30:4.

第3章 栄養管理の実際：小児

A. 栄養療法の必要性

1. 栄養投与の必要性

CQ1：栄養不良の予後への影響と対処方法は？

A1：

- 1) 栄養不良は予後に影響する可能性がある。(2C) (作成方法F-1)
- 2) しかし、対処方法については未解決である。(unknown field, C) (作成方法F-1)

解説：小児入院患者における、栄養不良は、入院期間や病状経過に関わる^{1),2)}。重症病態に陥った小児の栄養不良の割合は近年大きく変化はしていない^{3),4)}。栄養不良と臨床転帰の関係について、Leiteは身体計測による栄養評価を行い、栄養不良群における死亡率は有意に高値であったとしている²⁾。また近年行われた、小児集中治療室に入室した2歳以上の患児(385例)の前向き検討では、栄養不良により、人工呼吸管理日数の有意な増加を認めたとされている⁵⁾。

ICUに入室している小児患者では、手術や感染症、臓器障害などによりその代謝状態は大きく変動し、経時的に変化する。この期間に栄養投与を行わなければ栄養状態は不良に傾くため、正常な生理的応答や免疫反応の低下を招き、臨床経過に悪影響を及ぼす可能性がある。小児重症病態ではエネルギー投与量の不足と過剰がともによく認められるため、適切な栄養評価と栄養投与量、投与方法の決定を目指すことが良好な臨床経過の一助となる。また、小児においては、短期間でICU滞在中の十分な栄養投与は成長を加味すれば重要なことである。しかし、小児集中治療領域における栄養不良に対する対処法については、質の高いエビデンスは不足しており、未解決の領域が多い。本項目はASPEN/SCCM 2009で扱われている。

B. 栄養評価

1. 栄養評価の必要性

CQ1：栄養評価はどのように行うか？

A1-1：ICU入室前および、入室後経時的な栄養評価を行うことを弱く推奨する。(2D) (作成方法F-1)

A1-2：個々に栄養投与計画を作成することを弱く推奨する。(2D) (作成方法F-1)

2. 栄養評価指標の有無

CQ2：客観的な栄養評価指標として何を使うか？

A2：客観的な栄養評価指標はない。(unknown field,

D) (作成方法F-1)

解説:重症病態に陥った小児では、病状経過の間に栄養評価を行うことが望ましい。栄養評価において身体計測は最も身近で、定量化できる指標である^{2),6)}。体重測定は小児における栄養状態の指標として価値あるものであるが、ICU在室中においては輸液療法、利尿薬の使用など、体液量に影響を及ぼす因子を考慮したうえで解釈する必要がある。栄養評価としての身体計測をどの頻度で行うのがよいかについて検討された報告はなく、施設により慣習的に行われていると考えられる。また、日本においては健常小児における上腕周囲長(AC)、上腕筋周囲長(AMC)、上腕三頭筋部皮下脂肪厚(TSF)の基準値がなく、個人の経時的な栄養評価として使用可能である。窒素出納や安静時エネルギー消費量も栄養評価の一環として使用できるが、その解釈は難しい。前述のように栄養不良は臨床転帰に影響を及ぼす可能性があり、予定入室例の入室前を含め、経時的に栄養評価を行うことはICU入室患児にとって重要と考えられる。栄養評価に使用される血液検査項目の中で、アルブミンは大きな体内プールと長い半減期(14~20日)を持っており、代表的な栄養評価指標として用いられている。しかし、重症病態においては、アルブミン製剤の投与、脱水や輸液などによる循環血液量の増減や肝機能障害により影響を受けるため、血清アルブミン濃度は栄養指標として使用できない。プレアルブミン(トランスサイレチン)は、肝臓で合成され安定して血中に存在する糖蛋白である。半減期は24~48時間であり、アルブミンと比し短く、比較的短期の蛋白栄養指標(rapid turnover protein, RTP)として、トランスフェリンとレチノール結合蛋白とともによく用いられる⁷⁾。しかし、重症病態においては、侵襲への代謝応答のなかで肝臓における蛋白合成の優先順位が変化し、アルブミンやプレアルブミンの合成は低下するので⁸⁾、単純に栄養評価としては使用できない⁹⁾。なお、本項目はASPEN/SCCM 2009で扱われている。

C. エネルギー投与量

1. 栄養消費量の推定

CQ1: エネルギー消費量はどのように推定するか?

A1: 間接熱量計を用いてエネルギー消費量を計測し、なければ予測計算式を使うことを弱く推奨する。(2C) (作成方法F-1)

2. 栄養投与量の決定

CQ2: エネルギー投与量の決定はどのように行うか?

A2: 至適エネルギー投与量に関する十分なエビデンスはない。(unknown field, C) (作成方法F-2)

解説:手術、外傷やその他侵襲によりエネルギー必要量は大きく変化し、侵襲の大きさや、期間などに左右されるが、一般的に異化の応答が引き起こされる。血清中のインスリン拮抗ホルモンの上昇により、インスリン抵抗性が誘発され、現状の代謝ストレス応答に必要なエネルギーや必須基質を提供すべく体内貯蔵蛋白や脂肪の異化が起こる¹⁰⁾。ICUで人工呼吸管理下の患児では、病態や状況により様々な代謝状態が生じるが、早期には代謝亢進となる傾向にある¹¹⁾。重症熱傷患児では、受傷後大きく代謝亢進に傾き、標準的な計算式を用いた推測の安静時エネルギー消費量(resting energy expenditure, REE)は、実測のREEを下回る¹²⁾。この期間に適切なエネルギー供給を行うことができない場合、危険な量の徐脂肪体重喪失により、栄養不良状態をさらに悪化させる可能性がある。小児集中治療領域において低エネルギーの栄養投与が臨床転帰に悪影響を及ぼすという決定的な根拠は存在しないが、Larsenら¹³⁾は小児開心術後での低エネルギーの栄養投与はICU在室日数や人工呼吸管理日数を延長させたと報告している。一方、鎮静薬を投与され人工呼吸管理中の重症病態の患児では、活動の低下や一時的な成長停止により、真のエネルギー消費量は逆に少なくなっている可能性がある。この場合、健常な小児を想定して作られたエネルギー推定量計算式を用い、さらに侵襲を加味してエネルギー投与量を決定した場合、過剰投与につながる可能性がある¹⁴⁾。過剰投与は、二酸化炭素産生増加をもたらす人工呼吸からの離脱を妨げる、脂肪肝や胆汁鬱滞による肝機能障害、高血糖と関連する感染性合併症の増加などを介し、人工呼吸期間やICU在室日数の増加など有害な結果をもたらす^{15)~17)}。よってICU在室の幅広い小児患者群に画一的に推測式で計算されたREEや侵襲因子をそのまま適用することは、安易で不正確になる恐れがある^{18),19)}。以上より、これら重症病態に陥った小児患者のエネルギー消費量の測定に関しては、間接熱量計によるREEの測定が望ましい。さまざまな重症病態の小児で、間接熱量計によるREE測定が可能との報告がある^{20)~24)}。ただし、機材は高価であり、日常的に使用するのは困難である。

重症病態に陥った小児への適切なエネルギー投与量に関してはほとんど検討されていない。推奨されるエネルギー投与量に関しては今後の研究が待たれる。

なお、本項目はASPEN/SCCM 2009で扱われている。

D. 三大栄養素(多量栄養素)：炭水化物，蛋白質，脂質

1. 三大栄養素の投与量

CQ1：炭水化物，蛋白質，脂質の投与量は？

A1：それぞれの各投与量を推奨する十分なエビデンスはない。(Unknown field, C) (作成方法F-2)

解説：エネルギー投与量の推奨はできないこともあり，炭水化物，蛋白質，脂質のいわゆる三大栄養素の推奨投与量も同様に明確な結論はない。

グルコースは脳をはじめとするエネルギー基質として最も重要であるが，貯蔵グリコーゲンの量は限られており，侵襲時には容易に枯渇して糖新生が必要となる。ただ，この時期に外因性の糖質を投与しても糖新生を抑制することはできず，結果的には高血糖を引き起こす。

重症病態や，手術侵襲後では蛋白質の異化と代謝が亢進する。蛋白質代謝の亢進によりアミノ酸が継続的に供給され，蛋白質合成に使用される。すなわち，骨格筋から肝臓や創傷部位，また，免疫応答に関わる組織にアミノ酸の再分配が行われる。これらは，侵襲時の生理学的応答を最大限にする反応といえる。異化と合成は共に亢進するが，優勢なのは異化である。よって蛋白質平衡は負となり，骨格筋消耗，体重減少，免疫機能不全に至る。乳児では術後，蛋白質分解が25%上昇し，敗血症を併発すると尿中窒素排泄は増加する^{25),26)}。重症病態において蛋白質(アミノ酸)の投与は，創傷治癒や免疫応答のために必要と考えられる。ただし，腎機能や肝機能障害が存在するときには，過剰な蛋白質投与は避けるべきである。4~6 g/kg/dayという高蛋白投与下では，高窒素血症，代謝性アシドーシス，および神経発達異常といった有害事象が認められている²⁷⁾。アミノ酸投与に関する推奨投与量に関して，ASPENのガイドライン²⁸⁾では，0~2歳では2~3 g/kg/day，2~13歳では1.5~2 g/kg/day，13~18歳では1.5 g/kg/dayの蛋白質投与が必要であるとの記載があるが，これらは根拠に乏しい専門家の意見である。乳児集中治療患者を対象として，標準的なミルクに比し，蛋白質および，1 mlあたりのエネルギー量を上げた経腸栄養剤の投与効果についての報告があり，窒素バランスの有意な改善を認めたとされる^{29),30)}。Botránら³¹⁾は1ヵ月から16歳までの小児41名において，標準的な経腸栄養剤に比し，蛋白質のみを強化した経腸栄養剤の投与効果について検討を行い，有意なレチノール結合蛋白質の上昇を認めたと報告している。これらの報告は窒素バランスやその他栄養パラメータの改善に焦点を絞っており，ICUでの転帰については

記載がない。よって，このような蛋白質を増量した経腸栄養が小児集中治療において有益であるか否かについては，さらなる検討が必要といえる。

脂質に関しても，糖や蛋白質と同様に，侵襲により代謝は亢進する³²⁾。小児においても重症病態では脂質酸化率が高くなることが報告されている³³⁾。このことから脂質は重要なエネルギー源となっていることが示唆される。小児では，貯蔵脂肪量に限界がある中で脂肪利用の必要性が増すため，補充がない状況では必須脂肪酸欠乏に陥りやすい。脂肪乳剤を重症病態の小児に投与すると，必須脂肪酸欠乏に陥るリスクを低下させ，二酸化炭素産生増加が抑制できる³⁴⁾。重症病態の小児においてどのように脂肪乳剤を投与したらよいかに関する根拠は存在しない。ASPENガイドラインでは1 g/kg/dayから投与を開始し，血中トリグリセリド濃度をモニタリングしながら増量する(2~4 g/kg/day)としている。

E. 栄養投与ルート

1. 栄養投与ルートの決定

CQ1：経腸栄養，静脈栄養どちらを選択するか？

A1-1：腸管が機能しているならば経腸栄養を行うことを弱く推奨する。(2D) (作成方法F-1)

A1-2：経腸栄養施行上の障害を取り除くことを弱く推奨する。(2D) (作成方法F-1)

2. 経腸栄養の投与ルートの選択

CQ2：経腸栄養の投与ルートの選択(経口，経胃，経腸)はどのように行うか？

A2-1：早く目標エネルギー量に到達させたい場合，経胃投与よりも経空腸投与(幽門後投与)を行うことを弱く推奨する。(2B) (作成方法F-1)

A2-2：胃食道逆流や，胃排泄遅延を認める場合には経空腸投与(幽門後投与)を行うことを弱く推奨する。(2D) (作成方法F-1)

解説：栄養をどのような経路で投与するかは，重要な選択である。消化管機能が正常である場合には，経腸栄養が望ましい。経腸栄養は静脈栄養に関連した感染のリスクが加わることなく，費用効率も良い方法である³⁵⁾。小児領域では至適な栄養投与経路に焦点を当てたRCTは行われていないが，経腸栄養はこれまでも様々な重症病態に陥った小児に対し施行できている^{36),37)}。また近年行われた大規模な前方視的コホートの研究では経腸栄養でのエネルギー投与量が目標値に近いほど60日死亡率が低いことが報告されている³⁸⁾。よって「腸管は使用できるならば経腸栄養を施

行すべき」という原則は小児ICU患者においても適用可能と思われる。

静脈栄養は経腸栄養のみでは目標エネルギー投与量に到達できない場合に施行される。その至適開始時期や投与量については、成人領域でも定まっておらず、小児においては不明である。

経腸栄養は、処置や人工呼吸離脱に関連してしばしば中断を余儀なくされる。Tarlorら³⁹⁾は、小児集中治療室に3日以上入室した患児について栄養投与実施状況を検討し、およそ6割が入室後24時間以内に経腸栄養が施行されるも、処置などで264回中断されたと報告している。一方、Lyonsらは、抜管前後で経腸栄養剤の幽門後投与を継続しても、誤嚥など呼吸および消化管合併症は増加せず、より高い割合で必要エネルギー量を投与できたと報告している⁴⁰⁾。医療者が経腸栄養の中断を認識し、可及的速やかに再開することは、小児重症病態での経腸栄養施行において重要である。

ICUで経腸栄養を受ける小児において、経胃投与は簡便であり、本邦の小児集中治療室においても広く用いられている。投与方法に関して、Hornらは間欠投与と持続投与について検討を行い、消化管合併症の発生について有意な差を認めなかったとされる⁴¹⁾。経空腸(幽門後)投与は持続投与が原則であり、間欠投与はダンピング症候群の発症リスクにも関わるので通常は行わない。Meertら⁴²⁾はICU入室小児患者において経胃持続投与群と経空腸持続投与群とを比較するRCTを行い、目標エネルギー量の到達は経空腸投与群で有意に早かったものの、ICU在室日数や人工呼吸管理日数には差を認めなかった。現時点では、「ICUにおける臨床転帰の改善」というよりは「目標エネルギー量投与達成」という観点において経幽門後投与が有利といえる。幽門後への留置成功率を上げるための様々な工夫が報告されているが^{43,44)}、経鼻空腸チューブの留置は容易でない。各施設における実施状況(慣れ)や、臨床転帰に与える影響の乏しさ、データの少なさを加味すれば、ルーチンに推奨するに至らない。胃食道逆流が明らかである病態や、胃排泄遅延が存在するために経胃投与が困難な場合には、経空腸(幽門後)投与を試みてよい。

なお、本項目はASPEN/SCCM 2009で扱われている。

F. 免疫調整経腸栄養剤

1. 免疫調整経腸栄養剤: immuno-modulating diet

CQ1: 免疫調整経腸栄養剤の投与を行うか?

A1: 免疫調整経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する。(2B) (作成方法F-2)

解説: アルギニン, グルタミン, 核酸, ω -3脂肪酸, セレン, 亜鉛などを一部または複数含むものを総称して免疫調整経腸栄養剤 (immuno-modulating diet) と呼ぶ。これらは、成人領域を中心に炎症反応のコントロールや感染性合併症の減少を期待して使用されてきた。しかし、過去の報告では、上記の栄養素が単独あるいは複数組み合わせられて、さまざまな患者群に投与されていることもあって、一定の結果や評価を導き出せていない。Briassoulisら⁴⁵⁾は小児集中治療室に5日以上以上の入室が見込まれる人工呼吸管理下の患児50人について盲検化RCTを行った。介入群はアルギニン, グルタミン, 抗酸化物質(亜鉛, ビタミンE, β カロテン, 銅, セレン)および ω -3脂肪酸を含む経腸栄養剤を投与したが、ICU在室日数, 死亡率, 人工呼吸管理日数, 感染性合併症発症率には有意差をみとめず、下痢の発症が高い傾向にあった。同じ研究者らは、敗血症性ショック⁴⁶⁾および重症頭部外傷⁴⁷⁾の小児患者に対してimmuno-modulating dietを投与したが、炎症系サイトカイン類の有意差を認めたものの、死亡率, ICU在室日数には差を認めなかったと報告している。Albersら⁴⁸⁾は、小児消化器手術術後患児についてグルタミン輸液が臨床転帰に与える影響についてRCTを行った。0.4 g/kgのアラニルグルタミン輸液を添加したTPNの施行は、合併症を増やさなかったが、有意な臨床転帰改善は得られなかった。Carcilloら⁴⁹⁾は、72時間以上小児集中治療室に在室する見込の患児293名を対象とし、介入群には亜鉛, セレン, グルタミン, およびメトクロプラミドを添加した栄養投与を行い、対照群はプラセボを投与する多施設RCTを行った。全体では2群間に感染性合併症に差を認めなかったが、臓器移植やAIDSなど免疫不全状態のサブグループでは感染性合併症の発症は有意に低かった。その他、非常に小規模の報告⁵⁰⁾や、後方視的な検討⁵¹⁾が散見されるも、重症病態の小児において免疫調整経腸栄養剤の投与を推奨する明確な根拠はないと結論できる。

G. 血糖管理

1. 血糖の目標値

CQ1: 血糖値の目標値はどのように設定するか?

A1: 215 mg/dl以下を目標とし、強化インスリン療法は行わないことを強く推奨する。(1A) (作成方法G) (Table 3G-1)

解説: 小児重症病態において、高血糖は成人と同様にしばしば認められ、後方視的検討では、予後不良に関

連することが示されている^{52)~54)}。高血糖に対して、インスリンを用いて厳格に血糖値を管理すること〔tight glycemic control (TGC), もしくはintensive insulin therapy (IIT)〕で、ICUにおける臨床転帰を改善させる報告は成人領域を中心に報告されてきた。Vlasselaersら⁵⁵⁾は小児集中治療室入室患児700例について厳格な血糖管理(1歳未満50~80 mg/dl, 1歳以上70~100 mg/dl)を行った結果、IIT群で30日死亡率の低下とICU在室日数の減少を認めたと報告した。さらに、新生児心臓手術のサブグループにおいてはIITが心筋逸脱酵素やカテコラミン使用量の有意な低下に繋がったとした⁵⁶⁾。ただし、同検討ではIIT群で25%に低血糖を認めている(その後の検討⁵⁷⁾で、両群間に神経学的所見や知能テストにおいて差はなかったとしている)。Framら⁵⁸⁾は、小児熱傷患者20名に対して厳格な血糖管理(IIT群は血糖80~110 mg/dlにコントロール, 対照群は215 mg/dl以下に血糖をコントロール)を行い、受傷後21日目で対照群において認められた基礎代謝量の上昇がIIT群では認めず、またインスリン感受性が改善したと報告した。一方、Agusら⁵⁹⁾は0~36ヵ月の小児心臓手術後980名でのIIT(80~110 mg/dlに血糖値をコントロール)の有用性検討を行い、死亡率、人工呼吸管理日数、ICU在室日数、感染性合併症発症率に差を認めなかったと報告しており、また心臓手術以外の病態を含む小児においても同様に否定されている⁶⁰⁾。以上を加味すれば、小児集中治療患者でのIITの臨床的評価は定まっていないとするのが妥当である。

上記の小児における大規模検討において、対照群の血糖が215 mg/dlを超える場合に、インスリンの投与が行われている。逆にいえば、この値以下では、血糖値に関して積極的な介入を行っていないことになる。よって、現在の段階では、血糖値の目標として215 mg/dl以下とすることに、大きな問題はないものと考ええる(Table 3G-1参照)。

H. 経腸栄養投与プロトコール, チーム医療

1. 経腸栄養投与プロトコール, チーム医療(NST)の意義

CQ1: 経腸栄養プロトコールやチーム医療の意義は何か?

A1: より早く目標エネルギー投与量に達する手段として、栄養サポートチーム(nutrition support team, NST)の介在や、積極的な経腸栄養プロトコールの使用を弱く推奨する。(2D)(作成方法F-1)

解説: 小児重症病態における栄養投与経路はさまざま

であり、水分制限や循環動態の不安定さなど、栄養投与を妨げる要因も多い。本邦においてもNSTは定着しつつあり、病院内外での栄養サポートと栄養療法に関する合併症の減少、および入院期間の短縮とそれに伴う医療費の節減などが報告されている⁶¹⁾。ただ、小児集中治療における患児の転帰に及ぼす影響は明らかでない。Gurgueriaら⁶²⁾はPICU入室患者に対する後方視的コホート研究を行った。NSTの関与度合いは経腸栄養実施率の上昇や静脈栄養実施率の減少に関連し、経腸栄養施行日数が在室日数の半分以上を超える患児では死亡リスクが低かったと報告した。一方、Lambeら⁶³⁾の後方視的コホート研究では、目標エネルギー量や蛋白量に達する時間に関して、NST導入前後で差を認めなかったとされる。

重症病態の小児において栄養投与プロトコールが早期経腸栄養を行うために有効な可能性はある⁶⁴⁾。Petrillo-Albaranoら⁶⁵⁾は、経腸栄養プロトコールに関する前向き検討を行い、目標エネルギー量到達までの時間の有意な減少と下痢や便秘など消化管合併症の減少を認めたと報告している。これらの検討は、早期の経腸栄養の確立に様々な工夫が有益であることを示唆している。

なお、本項目はASPEN/SCCM 2009で扱われている。

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) Leite HP, Isatugo MK, Sawaki L, et al. Anthropometric nutritional assessment of critically ill hospitalized children. Rev Paul Med 1993;111:309-13.
- 3) Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, et al. Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. Clin Nutr 2004;23:223-32.
- 4) Pollack MM, Wiley JS, Kanter R, et al. Malnutrition in critically ill infants and children. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1982;6:20-4.
- 5) de Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of clinical outcome in critically ill children. Nutrition 2012;28:267-70.
- 6) Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, et al. The effect of cumulative energy and protein deficiency on anthropometric parameters in a pediatric ICU population. Clin Nutr 2004;23:1381-9.
- 7) Robinson MK, Trujillo EB, Mogensen KM, et al. Improving nutritional screening of hospitalized patients: the role of prealbumin. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2003;27:389-95.
- 8) Dickson PW, Bannister D, Schreiber G. Minor burns lead to major changes in synthesis rates of plasma proteins in the liver. J Trauma 1987;27:283-6.

Table 3G-1(1) 小児の血糖値の構造化抄録

Title	Author	Reference	参考文献 番号	PMID or doi	発表年	施設数	患者数	Inclusion			Exclusion	
								対象:年齢	対象疾患	Inclusion criteria	除外項目: BMI	腎機能に関 する除外項 目
Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial	Mesotten D	JAMA 2012;308:1641-50.	57)	23101118	2012	1	700	16歳以下	心臓手術後, その他外科手術後, 外傷, 神経学的異常, 感染症, 臓器移植後	PICU入室	記載なし	記載なし
Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery	Agus MS	N Engl J Med. 2012;367:1208-19.	59)	22957521	2012	2	980	0~36か月	心臓手術後	PICU入室	記載なし	記載なし
Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery	Vlasselaers D	Ann Thorac Surg 2010;90:22-9.	56)	20609741	2010	1	14	新生児期	心臓手術後	PICU入室	記載なし	記載なし
Intensive insulin therapy improves insulin sensitivity and mitochondrial function in severely burned children	Fram RY	Crit Care Med 2010;38:1475-1483.	58)	20400899	2010	1	20	4歳以上18歳以下	40%以上の熱傷	記載なし	記載なし	記載なし
Intensive insulin therapy for patients in pediatric intensive care: prospective, randomized controlled study	Vlasselaers D	Lancet. 2009;373:547-556.	55)	19176240	2009	1	700	16歳以下	心臓手術後, その他外科手術後, 外傷, 神経学的異常, 感染症, 臓器移植後,	PICU入室	記載なし	記載なし
A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care.	Macrae D	N Engl J Med 2014; 370:107-18.	60)	24401049	2014	13	1369	16歳以下	12時間以上人工呼吸管理および循環作動薬使用	PICU入室	記載なし	記載なし

* : 適切な無作為化 = 2, 記載があるが不明瞭 = 1, 記載なし = 0

*2 : Double blind=2, Single blind=1, non-blind or 記載なし = 0

*3 : 研究途中の脱落患者に関する情報あり (脱落者なしという情報でもよい) = 1, 脱落患者に関する情報なし = 0
JADAD, JADAD scale; TGC: tight glucose control; IIT, intensive insulin therapy; BMI, body mass index.

日本版重症患者の栄養療法ガイドライン

	肝機能に関する除外項目	Exclusion criteria	JADAD			介入	Outcome						
			無作為化*	盲検化*2	脱落患者の記載*3		死亡率	感染症発症率	在院日数	ICU在室日数	消化管合併症(消化管不耐症状)	合併症	その他結果
	記載なし	動脈ラインが留置されていない。24時間以内にICUを退室する。蘇生処置を行わない。その他、集中治療医が不適と思われる場合。	2	0	1	TGC群(血糖を新生児では50~80 mg/dL、以外の小児では70~110 mg/dLにコントロール)、CIT群(215 mg/dL以上を2回以上記録した時にインスリン投与し、180 mg/dL以下になると投与中止) 血糖測定15分ごと 3~4年後の神経学的予後を調査。TGCを受けた群と対照群で差を認めるか検討した。	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	TGC群は対照群と比し各テストにおいて有意差を認めなかった。	TGC群はPICU入室患児の神経学的予後を悪化させない。
	記載なし	糖尿病。適切な血管内カテーテルが留置されていない症例。	2	0	1	TGC群は80~110 mg/dLにコントロール。対照群は200~300 mg/dLの血糖値が持続するもしくは、尿糖が検出されたときにインスリンを投与する。	両群間に有意差なし	両群間に有意差なし	両群間に有意差なし	両群間に有意差なし	記載なし	TGC群は低血糖発症率は有意に高値であった(19%)	
	記載なし	記載なし	2	0	0	IIT群(血糖を50~80 mg/dLにコントロール)、CIT群(215 mg/dL以上を2回以上記録した時にインスリン投与し、180 mg/dL以下になると投与中止)	両群とも0%死亡症例なし	記載なし	IIT群平均10日、CIT群13日 有意差なし	IIT群平均7日、CIT群9日 有意差なし	記載なし	記載なし	TGC群は有意にトロポニンI、heart fatty acid binding protein、BNPは低値であった。カテコラミン必要量はより少なかった。IL-6、CRPなどは有意に上昇が抑えられた。
	記載なし	記載なし	1	0	1	Intensive群は血糖80~110 mg/dLにコントロール、conventional群は215 mg/dL以下に血糖をコントロールした。	両群とも0%死亡症例なし	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	なし	IIT群において受傷21日目の基礎代謝量の上昇が認めなかった。ミトコンドリア活性は有意に上昇した。インスリン感受性も対照群と比し高かった。
	記載なし	動脈ラインが留置されていない。24時間以内にICUを退室する。蘇生処置を行わない。その他、集中治療医が不適と思われる場合。	2	0	1	IIT群(血糖を新生児では50~80 mg/dL、以外の小児では70~100 mg/dLにコントロール)、CIT群(215 mg/dL以上を2回以上記録した時にインスリン投与し、180 mg/dL以下になると投与中止) 血糖測定15分ごと	IIT群9例(2.6%)、CIT群20例(5.7%) IIT群が有意に低い	IIT群102例(29.2%)、CIT群129例(36.8%) IIT群で有意に低い	記載なし	IIT群5.51日、CIT群6.15日 IIT群で有意に低い	記載なし	IIT群で87例(25%)に低血糖を認めた。CIT群は5例(1%)に低血糖を認めた	
	記載なし	糖尿病。治療終了。他の研究にエントリーされている。	2	0	1	TGC群(血糖を小児では72~126 mg/dLにコントロール)、CIT群(216 mg/dL以上の血糖が2回以上記録されたときにインスリン投与を行い、180 mg/dL以下で中止する)。	TGC群35例(5.1%)、CGC群34例(5.0%) 有意差なし	血流感染発症率：TGC群38例(5.5%)、CGC群43例(6.4%) 有意差なし	TGC群16.4±0.3日、CGC群16.7±0.4日 有意差なし	TGC群6.5±0.2日、CGC群7.0±0.2日 有意差なし	記載なし	TGC群で51例(7.3%)に低血糖を認めた。CGC群は10例(1.5%)に低血糖を認め、TGC群で有意に多く認められた	

- 9) Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, et al. The role of initial monitoring of routine biochemical nutritional markers in critically ill children. *J Nutr Biochem* 2006;17:57-62.
- 10) de Groof F, Joosten KF, Janssen JA, et al. Acute stress response in children with meningococcal sepsis: important differences in the growth hormone/insulin-like growth factor I axis between nonsurvivors and survivors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3118-24.
- 11) Coss-Bu JA, Jefferson LS, Walding D, et al. Resting energy expenditure and nitrogen balance in critically ill pediatric patients on mechanical ventilation. *Nutrition* 1998;14:649-52.
- 12) Suman OE, Mlcak RP, Chinkes DL, et al. Resting energy expenditure in severely burned children: analysis of agreement between indirect calorimetry and prediction equations using the Bland-Altman method. *Burns* 2006;32:335-42.
- 13) Larsen BM, Goonewardene LA, Field CJ. Low energy intakes are associated with adverse outcomes in infants after open heart surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:254-60.
- 14) Letton RW, Chwals WJ, Jamie A, et al. Early postoperative alterations in infant energy use increase the risk of overfeeding. *J Pediatr Surg* 1995;30:988-92.
- 15) Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, et al. Respiratory changes induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA* 1980;243:1444-7.
- 16) Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al. A national point-prevalence survey of pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. *J Pediatr* 2002;140:432-8.
- 17) Alaedeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. *J Pediatr Surg* 2006;41:239-44.
- 18) Mehta NM, Bechard LJ, Leavitt K, et al. Cumulative energy imbalance in the pediatric intensive care unit: role of targeted indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:336-44.
- 19) Vazquez Martinez JL, Martinez-Romillo PD, Diez Sebastian J, et al. Predicted versus measured energy expenditure by continuous, online indirect calorimetry in ventilated, critically ill children during the early postinjury period. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:19-27.
- 20) de Klerk G, Hop WC, de Hoog M, et al. Serial measurements of energy expenditure in critically ill children: useful in optimizing nutritional therapy?. *Intensive Care Med* 2002;28:1781-5.
- 21) White MS, Shepherd RW, McEniery JA. Energy expenditure measurements in ventilated critically ill children: within- and between-day variability. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:300-4.
- 22) White MS, Shepherd RW, McEniery JA. Energy expenditure in 100 ventilated, critically ill children: improving the accuracy of predictive equations. *Crit Care Med* 2000;28:2307-12.
- 23) Mlcak RP, Jeschke MG, Barrow RE, et al. The influence of age and gender on resting energy expenditure in severely burned children. *Ann Surg* 2006;244:121-30.
- 24) Framson CM, LeLeiko NS, Dallal GE, et al. Energy expenditure in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:264-7.
- 25) Keshen TH, Miller RG, Jahoor F, et al. Stable isotopic quantitation of protein metabolism and energy expenditure in neonates on- and post-extracorporeal life support. *J Pediatr Surg* 1997;32:958-62.
- 26) Duffy B, Pencharz P. The effects of surgery on the nitrogen metabolism of parenterally fed human neonates. *Pediatr Res* 1986;20:32-5.
- 27) Premji S, Fenton T, Sauve R. Does amount of protein in formula matter for low-birthweight infants? A Cochrane systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:507-14.
- 28) Mehta NM, Compber C; A.S.P.E.N. Board of Directors. Clinical Guidelines: nutrition support of the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:260-76.
- 29) de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, et al. Increased protein-energy intake promotes anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double-blind randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2011;96:817-22.
- 30) van Waardenburg DA, de Betue CT, 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.
- 31) Botrán M, López-Herce J, Mencia S, et al. Enteral nutrition in the critically ill child: comparison of standard and protein-enriched diets. *J Pediatr* 2011;159:27-32.
- 32) Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Nutritional impact on the energy cost of fat fuel mobilization in polytrauma victims. *J Trauma* 1990;30:147-54.
- 33) Coss-Bu JA, Klish WJ, Walding D, et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr* 2001;74:664-9.
- 34) Van Aerde JE, Sauer PJ, Pencharz PB, et al. Metabolic consequences of increasing energy intake by adding lipid to parenteral nutrition in full-term infants. *Am J Clin Nutr* 1994;59:659-62.
- 35) de Lucas C, Moreno M, López-Herce J, et al. Transpyloric enteral nutrition reduces the complication rate and cost in the critically ill child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:175-80.
- 36) Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in critically ill children. *Nutrition* 2001;17:548-57.
- 37) Chellis MJ, Sanders SV, Webster H, et al. Early enteral feeding in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:71-3.
- 38) 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.
- 39) Taylor RM, Preedy VR, Baker AJ, et al. Nutritional support in critically ill children. *Clin Nutr* 2003;22:365-9.
- 40) Lyons KA, Brill RJ, Wieman RA, et al. Continuation of transpyloric feeding during weaning of mechanical ventilation and tracheal extubation in children: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:209-13.
- 41) Horn D, Chaboyer W. Gastric feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Am J Crit Care* 2003;12:461-8.
- 42) 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.
- 43) Phipps LM, Weber MD, Ginder BR, et al. A randomized controlled trial comparing three different techniques of nasojejunal feeding tube placement in critically ill

- children. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005;29:420-4.
- 44) Spalding HK, Sullivan KJ, Soremi O, et al. Bedside placement of transpyloric feeding tubes in the pediatric intensive care unit using gastric insufflation. Crit Care Med 2000;28:2041-4.
- 45) Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, et al. Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded randomized controlled clinical trial. Nutrition 2005;21:799-807.
- 46) Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, et al. Comparative effects of early randomized immune or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock. Intensive Care Med 2005;31:851-8.
- 47) Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, et al. Temporal nutritional and inflammatory changes in children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized, controlled trial. Pediatr Crit Care Med 2006;7:56-62.
- 48) Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FW, et al. Glutamine supplementation of parenteral nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double-blind, randomized, controlled trial. Ann of Surg 2005;241:599-606.
- 49) Carcillo JA, Carcillo JA, Dean JM, et al. The randomized comparative pediatric critical illness stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. Pediatr Crit Care Med 2012;13:165-73.
- 50) Barbosa E, Moreira EA, Goes JE, et al. Pilot study with a glutamine-supplemented enteral formula in critically ill infants. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo 1999;54:21-4.
- 51) Mayes T, Gottschlich MM, Kagan RJ. An evaluation of the safety and efficacy of an anti-inflammatory, pulmonary enteral formula in the treatment of pediatric burn patients with respiratory failure. J Burn Care Res 2008;29:82-8.
- 52) Alaedeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. J Pediatr Surg 2006;41:239-44.
- 53) Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. J Pediatr 2005;146:30-4.
- 54) Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, et al. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. Pediatr Crit Care Med 2004;5:329-36.
- 55) Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in pediatric intensive care: prospective, randomized controlled study. Lancet 2009;373:547-56.
- 56) Vlasselaers D, Mesotten D, Langouche L, et al. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. Ann Thorac Surg 2010;90:22-9.
- 57) Mesotten D, Gielen M, Sterken C, et al. Neurocognitive development of children 4 years after critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial. JAMA 2012;308:1641-50.
- 58) Fram RY, Cree MG, Wolfe RR, et al. Intensive insulin therapy improves insulin sensitivity and mitochondrial function in severely burned children. Crit Care Med 2010;38:1475-83.
- 59) Agus MS, Steil GM, Wypij D, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric cardiac surgery. N Engl J Med 2012;367:1208-19.
- 60) Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. N Engl J Med 2014;370:107-18.
- 61) Higashiguchi T, Yasui M, Bessho S, et al. Effect of nutrition support team based on the new system "Potluck Party Method (PPM)". Jpn J Surg Metabol Nutri 2000;34:1-8.
- 62) Gurgueira GL, Leite HP, Taddei JA, et al. Outcomes in a pediatric intensive care unit before and after the implementation of a nutrition support team. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2005;29:176-85.
- 63) Lambe C, Hubert P, Jouvet P, et al. A nutritional support team in the pediatric intensive care unit: changes and factors impeding appropriate nutrition. Clin Nutr 2007;26:355-63.
- 64) Briassoulis GC, Zavras NJ, Hatzis MD TD. Effectiveness and safety of a protocol for promotion of early intragastric feeding in critically ill children. Pediatr Crit Care Med 2001;2:113-21.
- 65) Petrillo-Albarano T, Pettignano R, Asfaw M, et al. Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit. Pediatr Crit Care Med 2006;7:340-4.

全委員に、開示すべきCOIはない。

Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients

The Committee on Japanese Guidelines for Nutrition Support Therapy in the Adult and Pediatric Critically Ill Patients, Japanese Society of Intensive Care Medicine

J Jpn Soc Intensive Care Med 2016;23:185-281.