

## 【CQ 2-1】

CQ 2-1. 重症患者において、 $\omega$ -3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローアップ	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	絶対効果	
							対象	$\omega$ -3系強化		リスク $\omega$ -3系 を強化した経腸栄養	リスク差 $\omega$ -3系 を強化した経腸栄養

### 短期死亡率

4717 (33 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	539/2342 (23.0%)	522/2375 (22.0%)	<b>RR 0.96</b> (0.87 to 1.07)	230 per 1,000	<b>1,000人あたり9人少ない</b> (30人少ない～16人多い)
------------------	-----------------	-------	-----------------	-------	----	-----------	---------------------	---------------------	----------------------------------	---------------	---

### 短期死亡率 - $\omega$ -3 を企図した強化(感度分析)

3700 (25 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	416/1827 (22.8%)	422/1873 (22.5%)	<b>RR 1.00</b> (0.90 to 1.12)	228 per 1,000	<b>1,000人あたり0人少ない</b> (23人少ない～27人多い)
------------------	-----------------	-------	-------	-------	----	-----------	---------------------	---------------------	----------------------------------	---------------	---

### ICU 在室日数

3875 (30 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>c</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	1938	1937	-	ICU 在室日数の 平均値 <b>0</b>	<b>MD 1.98 日短い</b> (0.8日短い～3.16日短い)
------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------	----	--------------	------	------	---	---------------------------	--

### ICU 在室日数- $\omega$ -3 を企図した強化(感度分析)

2869 (22 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	1426	1443	-	IICU 在室日数- $\omega$ -3 を企図して強化の 平均値 <b>0</b>	<b>MD 2.58 日短い</b> (1.18日短い～3.98日短い)
------------------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	-----------	------	------	---	--	---

### 感染症発症率

CQ 2-1. 重症患者において、 $\omega$ -3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

							Summary of findings				
2224 (15 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>d</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	523/1128 (46.4%)	474/1096 (43.2%)	<b>RR 0.91</b> (0.76 to 1.09)	464 per 1,000	<b>1,000人あたり 42人少ない</b> (111人少ない～ 42人多い)

感染症発症率-  $\omega$ -3 を企図した強化(感度分析)

1822 (11 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	深刻 <sup>e</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	425/905 (47.0%)	403/917 (43.9%)	<b>RR 0.89</b> (0.72 to 1.10)	470 per 1,000	<b>1,000人あたり 52人少ない</b> (131人少ない～ 47人多い)
------------------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	--------------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---------------	--

人工呼吸器期間

3198 (26 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>c</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	なし	⊕○○○ 非常に低	1613	1585	-	人工呼吸器期間の平均値 0	<b>MD 1.77日短い</b> (0.41日短い～ 3.12日短い)
------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-------	----	--------------	------	------	---	---------------	--

人工呼吸器期間-  $\omega$ -3 を企図した強化(感度分析)

2479 (20 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	1236	1243	-	人工呼吸器期間- $\omega$ -3 を企図して強化の平均値 0	<b>MD 2.22日短い</b> (0.66日短い～ 3.77日短い)
------------------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	-----------	------	------	---	------------------------------------	--

健康関連 QOL

216 (2 RCT)	非常に深刻 <sup>f</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>b,g</sup>	深刻 <sup>h</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	111	105	-	-	<b>SMD 0.07高い</b> (0.19低い～0.34高い)
----------------	--------------------	-------	----------------------	-----------------	----	--------------	-----	-----	---	---	--------------------------------------

健康関連 QOL-  $\omega$ -3 を企図した強化(感度分析)

## CQ 2-1. 重症患者において、 $\omega$ -3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

							Summary of findings				
99 (1 RCT)	非常に深刻 <sup>f</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>h</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	54	45	-	健康関連 QOL -omega-3 を企図して 強化の平均値 0	<b>MD 2.6 高い</b> (3.62 低い～8.82 高い)

### 全ての有害事象

1691 (8 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	467/838 (55.7%)	476/853 (55.8%)	<b>RR 1.00</b> (0.92 to 1.08)	557 per 1,000	<b>1,000 人あたり 0 人少ない</b> (45 人少ない～45 人多い)
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	----	-----------	--------------------	--------------------	----------------------------------	---------------	---

### 筋肉量

171 (2 RCT)	非常に深刻 <sup>f</sup>	深刻 <sup>i</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻 <sup>j</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	81	90	-	-	<b>SMD 0.17 高い</b> (0.55 低い～0.89 高い)
----------------	--------------------	-----------------	-----------------	-----------------	----	--------------	----	----	---	---	--

### 筋肉量- omega-3 の企図した強化(感度分析)

54 (1 RCT)	非常に深刻 <sup>f</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>j</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	24	30	-	筋肉量- omega-3 を企 図して強化の 平均値 0	<b>MD 0.05 低い</b> (0.18 低い～0.07 高い)
---------------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	--------------	----	----	---	---------------------------------------	---

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

### 説明

- バイアスのリスクが高く、寄与率が40%未満のため1段階ダウングレードした。
- タンパク質強化や高カロリー摂取など $\omega$ 3の強化に焦点を当てていない研究もあり、 $\omega$ 3強化と一部異なる可能性があることから1段階ダウングレードした。
- 研究間で高度の異質性があるが(I<sup>2</sup>=96%, 異質性 P<0.0001)、多くの研究で信頼区間が重なりがあるため1段階ダウングレードした。
- 大きな非一貫性を認めた。
- サンプルサイズが2000を下回っており、95%CIが0と重複しているため、1段階ダウングレードした
- バイアスのリスクが高く、寄与率が40%以上のため2段階ダウングレードした。

- g. アウトカムの期間が異なるため1段階グレードダウンした。
- h. OIS が満たされていない（参加者総数が 300 人未満）ため、1 段階ダウングレードした。
- i. 研究間で高度の異質性があるが( $I^2=80\%$ )、信頼区間の重なりがあるため1段階ダウングレードした。
- j. OIS が満たされていない（参加者総数が 200 人未満）ため、1 段階ダウングレードした。



## 重症患者において、 $\omega$ -3系を強化した経腸栄養剤を投与すべきか？(感度分析)

Certainty assessment							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローアップ	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							対象	$\omega$ -3系強化		リスク $\omega$ -3系 を強化した経腸 栄養	リスク差 $\omega$ -3系を 強化した経腸栄養

### 短期死亡率-ボラス投与(感度分析)

332 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕⊕○ 中	29/170 (17.1%)	21/162 (13.0%)	<b>RR 0.80</b> (0.45 to 1.44)	171 per 1000	<b>1000人当たり 34人少ない</b> (94人少ない ~ 75人多い)
----------------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-------------------	-------------------	----------------------------------	-----------------	---

### 感染症発症率-ボラス投与(感度分析)

0 (0 RCT)					なし	-	0/0	0/0	非統合	非統合	非統合
--------------	--	--	--	--	----	---	-----	-----	-----	-----	-----

### ICU在室日数-ボラス投与(感度分析)

244 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕⊕○ 中	122	122	-	ICU在室日数- ボラス投与の 平均値 0	MD <b>2.37</b> より低 (0.89日短い~ 3.85日短い)
----------------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-----	-----	---	-----------------------------	---

### 筋肉量\_ボラス投与(感度分析)

54 (1 RCT)	非常に深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低 <sup>b</sup>	24	30	-	筋肉量-ボラ ス投与の平均 値 0	MD <b>0.05</b> より低 (0.18低い~0.07 高い)
---------------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	---------------------------	----	----	---	-------------------------	---

### 健康関連 QOL\_ボラス投与(感度分析)

0 (0 RCT)						-	-/0	-/0	非統合	非統合	非統合
--------------	--	--	--	--	--	---	-----	-----	-----	-----	-----

### 人工呼吸器期間-ボラス投与(感度分析)

237 (2 RCT)	深刻でない	深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	120	117	-	人工呼吸器期 間-ボラス投 与の平均値 0	MD <b>1.36</b> より低 (4.78日短い~ 2.07日長い)
----------------	-------	-----------------	-------	-------	----	-----------	-----	-----	---	--------------------------------	---

## 重症患者において、 $\omega$ -3系を強化した経腸栄養剤を投与すべきか？(感度分析)

Certainty assessment							Summary of findings				
全ての有害事象-ボラス投与(感度分析)											
463 (2 RCT)	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	105/230 (45.7%)	109/233 (46.8%)	<b>RR 1.88</b> (0.24 to 14.68)	457 per 1000	<b>1000人当たり 402人多い</b> (347人少ない～ 1000人多い)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

### 説明

- OIS が満たされていないため、1段階ダウングレードした。
- バイアスのリスクが高く、寄与率が40%以上のため2段階ダウングレードした。
- 研究間で高度の異質性があるが(I<sup>2</sup>=91%, 異質性 P<0.001)、研究間で信頼区間が重なりがあり1段階ダウングレードした。
- バイアスのリスクが高く、寄与率が40%未満のため1段階ダウングレードした。

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-1. 重症患者において、 $\omega$ -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を行うべきか？
集団	18 歳以上の成人重症患者
介入	$\omega$ -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を行う
比較対照	$\omega$ -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養を行わない
主要なアウトカム	短期死亡率, ICU 滞在日数, 感染性合併症, 人工呼吸期間, 全ての有害事象, 筋肉量変化 (大腿四頭筋), 身体機能 (HR-QOL)
セッティング	ICU 患者及び ICU に準じた病棟に入院中の患者
視点	個人
背景	エイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)に代表される $\omega$ -3 系脂肪酸は、炎症性サイトカインの産生に参与するアラキドン酸などの $\omega$ -6 系脂肪酸と異なり、好中球の遊走や炎症性エイコサノイド(PGE2, LTB4 等)の産生を抑制するなど様々な機序での抗炎症作用が示されている。そのため、敗血症や ARDS などのサイトカインや炎症性メディエーターが病態悪化に参与する重症患者では $\omega$ -3 系脂肪酸の抗炎症作用による予後改善が期待されている。そのため、 $\omega$ -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養剤も使用されていたが、複数の RCT にて一定の効果が示されておらず、当ガイドラインで扱う重要な課題であると判断した。
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ	敗血症や ARDS などのサイトカインや炎症性メディエーターが病態悪化に参与する重症患者では $\omega$ -3 系脂肪酸の抗炎症作用が期待されている。そのため、 $\omega$ -3 系脂肪酸を強化した経腸栄養剤も使用されていたが、複数の RCT にて一定の効果が示されておらず、当ガイドラインで扱う重要な課題であると判断した。	

<p>● おそらく、はい</p> <p>はい</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>症作用による予後改善が期待されている。そのため、<math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤も使用されていたが、複数のRCTにて一定の効果が示されておらず、実臨床や複数のガイドラインでも使用に関する見解が分かれている。そのため、この問題は優先事項、「おそらく、はい」とした。なお、近年、臨床現場では、<math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤が複数ある。そのため、介入を<math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養の施行（研究として企図していないが介入に<math>\omega</math>-3系脂肪酸が含まれる経腸栄養剤も全て含む）だけでなく、<math>\omega</math>-3系脂肪酸を企図して強化した経腸栄養の施行（研究として<math>\omega</math>-3系脂肪酸や<math>\omega</math>-3系脂肪酸を含む immune-enhancing diet の効果を検証した論文等に絞り）に関しても感度分析を行った。</p>	
---	---	--

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>わずか</p> <p>● 小さい</p> <p>中</p> <p>大きい</p> <p>さまざま</p>	<p>41 件の RCT (n=5251) を評価した。<math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養施行に関する研究の有益効果としての点推定値は、短期死亡 (33 RCT, n=4717) において 1000 人あたり 9 人少ない (95%CI: 30 人減少~16 人増加), ICU 滞在日数 (30 RCT, n=3875) において平均差 1.98 日短縮 (95% CI: 3.16 日短縮~0.80 日短縮), 感染性合併症 (15 RCT,</p>	<p><math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養施行に関する点推定値は全有害事象 (8 RCT, n=1691) において 1000 人あたり 0 人減</p>

分からない	<p>n=2224)において1000人あたり42人減少(95%CI:111人減少~42人増加),人工呼吸期間(26RCT,n=3198)において平均差1.77日短縮(95%CI:3.12日短縮~0.41日短縮),身体機能(HR-QoL)(2RCT,n=216)において標準化平均差0.07増加(95%CI:0.19減少~0.34増加),筋肉量減少(2RCT,n=171)において標準化平均差0.17低下(95%CI:0.55減少~0.89増加)であった。したがって,望ましい効果は「小さい」と判断した。</p> <p>ω-3系脂肪酸を企図して強化した経腸栄養施行に関する感度分析でも,望ましい効果は「小さい」であった。</p>	少(95%CI:45人減少~45人増加)であり,望ましい効果,望ましくない効果いずれでもなかった。
-------	---	---

基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
大きい 中 小さい ● わずか さまざま 分からない	<p>ω-3系脂肪酸を強化した経腸栄養施行に関する研究では,有害事象も含めて望ましくない効果は認められなかった。したがって,望ましくない効果は「わずか」とした。</p> <p>ω-3系脂肪酸を企図して強化した経腸栄養施行に関する有害効果としての点推定値は,筋肉量減少(1RCT,n=54)において平均差0.05増加(95%CI:0.18減少~0.07増加)であった。望ましくない効果は認めたが,同様に「わずか」であった。</p>	

基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
● 非常に弱い 弱	<p>ω-3系脂肪酸を強化した経腸栄養の施行に関して望ましい及び望ましくないアウトカムの効果推定値の方向性は一致</p>	ω-3系脂肪酸を企図して強化した経腸栄

<p>中強</p> <p>採用研究なし</p>	<p>している。よって一番高いアウトカムの確実性を採用し、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。</p> <p><math>\omega</math>-3系脂肪酸を企図して強化した経腸栄養の施行に関しての感度分析でも方向性は一致しており同様の結果であった。そのため、一番高いアウトカムの確実性を採用し、アウトカム全体におけるエビデンスの確実性は「弱」とした。以上から、感度分析の結果も考慮し、エビデンスの確実性は「弱」とした。</p>	<p>養施行に関する研究の筋肉量（1 RCT, n=54）の平均差 0.05 減少（95%CI：0.18 減少～0.07 増加）であり、確実性においてはカウントなしとした。</p>
-------------------------	--	--

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li>重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	<p>重症患者に対する<math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養施行において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。栄養療法を施行するにあたり、今回挙げた7つのアウトカム、中でも死亡率に対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 比較対照が優れている</li> <li>比較対照がおそらく優れている</li> </ul>	<p><math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養施行において、望ましくない効果は認められず、望ましい効果として ICU 滞在日数、感</p>	

<p>介入も比較対照もいずれも支持しない</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● おそらく介入が優れている</li> </ul> <p>介入が優れている</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>染性合併症,人工呼吸期間があった。望ましい効果は「小さい」,望ましくない効果は「わずか」であり,「おそらく,介入が優れている」とした。</p> <p>ω-3系脂肪酸を企図して強化した経腸栄養施行においても望ましい効果は「小さい」,望ましくない効果は「わずか」であり,「おそらく,介入が優れている」とした。</p>	
--	---	--

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>比較対照の費用対効果がよい</p> <p>比較対照の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入も比較対照もいずれも支持しない</p> <p>介入の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入の費用対効果がよい</p> <p>さまざま</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 採用研究なし</li> </ul>	<p>ω-3系脂肪酸を強化した経腸栄養の費用対効果に関する研究は存在しなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>大きな増加</p> <p>中等度の増加</p>	<p>ω-3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤は通常の経腸栄養剤と比較して費用の増加がみられることやω-3系脂肪酸の食</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 無視できるほどの増加や減少</li> <li>中等度の減少</li> <li>大きな減少</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>品・薬剤を新たに追加することによる費用や手間が増加する可能性がある。しかし、重症患者に対する必要資源量や資源利用と比較するといずれもわずかである。したがって、「無視できるほどの増加や減少」とした。</p>	
---	---	--

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> <li>おそらく、はい</li> <li>● はい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p><math>\omega</math>-3系脂肪酸を投与する場合、栄養剤、薬剤の内容の違いであるため道義的・倫理的な問題はなく許容可能であると考えられる。今回の解析で望ましくない効果はなく、コストなどを考慮したとしてもその方向性は変わらない。したがって、容認性は「はい」と判断した。</p>	

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> <li>おそらく、はい</li> <li>● はい</li> <li>さまざま</li> </ul>	<p><math>\omega</math>-3系脂肪酸が強化された経腸栄養剤・薬剤・食品など様々存在し、いずれかの方法による<math>\omega</math>-3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤の実行可能性は高いと考えられる。したがって、実行可能性は「はい」とした。</p> <p>しかし、現時点で<math>\omega</math>-3系脂肪酸の至適投与量に関する研究はなく、至適投与量は不明である。また、高用量の定義も不明</p>	

分からない

である点に留意する必要がある。以前販売されていた高用量の $\omega$ -3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤は2023年12月現在本邦では販売されていない。現在本邦で使用可能な $\omega$ -3系脂肪酸を強化した経腸栄養剤では1日必要エネルギー量に合わせると $\omega$ -3系脂肪酸の量は2-3g/日程度である。そのため、より多くの $\omega$ -3系脂肪酸を投与しようとする薬剤・食品を追加投与する必要がある。

判断の要約

		判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない	
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない	
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない	
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし	
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性またはば らつきはおそ らくなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし				
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない	
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし	

必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

### 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			●	

### 結論

推奨
重症患者において、 $\omega$ -3系脂肪酸を強化した経腸栄養を行うことを弱く推奨する。（弱い推奨／エビデンスの確実性弱い：GRADE 2C） *ただし、 $\omega$ -3系脂肪酸の投与量に関しては検討していない
正当性
$\omega$ -3系脂肪酸を強化した経腸栄養の施行に関して、望ましい効果が望ましくない効果を上回っており、その方向性は一致していた。 $\omega$ -3系脂肪酸の強化を企図した研究のみを対象とした感度分析も行ったが、方向性は一致しており同様の結果となった。したがって、感度分析の結果も考慮して、エビデンスの確実性は「弱い」とした。それらを総合的に判断し、弱い推奨、エビデンスの確実性を弱いとした。
サブグループに関する検討事項

介入を $\omega$ -3系脂肪酸の強化を企図した研究以外に、持続投与、ボラス投与、他の抗酸化物質の含有、コントロールを $\omega$ -6系の経腸栄養剤の研究に絞り、感度分析を行った。ボラス投与における、28日時点での人工呼吸器離脱期間（2 RCT, n=361）に関する効果推定値は平均差 1.51 日短縮（95%CI：5.47 日短縮～2.44 日延長）、全有害事象（2 RCT, n=463）において 1000 人あたり 402 人増加（95%CI：347 人減少～1000 人増加）であり、有意差はないが、主解析（ $\omega$ -3系脂肪酸を強化した全ての経腸栄養）と異なる望ましくない方向を示した。その他の介入に関しては、主解析と方向性は一致していた。

なお、ボラス投与の定義は以下に設定した。 $\omega$ -3系脂肪酸が強化されている栄養剤や食品のボラス投与、または、 $\omega$ -3系脂肪酸を含有している薬剤や食品の単独での投与（栄養剤に混ぜる等の付加投与は除く）

#### 実施に関わる検討事項

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

#### 監視と評価

なし

#### 研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・ $\omega$ -3系脂肪酸に主眼を置いた大規模かつ RoB が低い RCT の実施
- ・ $\omega$ -3系脂肪酸の至適投与量は不明であり、研究により投与量は様々である。投与量に関する RCT の実施
- ・ $\omega$ -3系脂肪酸はサルコペニアへの効果が期待されており、身体機能や筋肉量をアウトカムとした RCT の実施

備考

## 【CQ 2-2】

CQ2-2. 重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

確実性の評価							結果の要約				
参加者 (研究数)	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	全体のエビデンスの確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% 信頼区間)	絶対効果	
							対照群	グルタミン群		プラセボ群におけるリスク	グルタミン群におけるリスク差

死亡率(院内, 30日, 180日)

3195 (18 RCTs)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く疑われる <sup>a</sup>	⊕⊕⊕○ 中	515/1593 (32.3%)	516/1602 (32.2%)	リスク比 1.01 (0.91 ~ 1.11)	1000人あたり 323人	1000人あたり 3人多い (29人少ない~ 36人多い)
-------------------	-------	-------	-------	-------	----------------------------	-----------	---------------------	---------------------	----------------------------	------------------	--

ICU 滞在日数

3034 (17 RCTs)	深刻 <sup>b</sup>	非常に深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻 <sup>d</sup>	出版バイアスが強く疑われる <sup>a</sup>	⊕○○○ 非常に低	1511	1523	-	ICU 滞在日数における 平均 0	平均差 1.82日 長い (0.07日短い~ 3.7日長い)
-------------------	-----------------	--------------------	-------	-----------------	----------------------------	--------------	------	------	---	----------------------	---

人工呼吸期間

1990 (11 RCTs)	深刻 <sup>b</sup>	非常に深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻 <sup>f</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	989	1001	-	人工呼吸期間における 平均 0	平均差 0.48日 長い (0.51日短い~ 1.47日長い)
-------------------	-----------------	--------------------	-------	-----------------	----	--------------	-----	------	---	--------------------	--

感染性合併症

## CQ2-2. 重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

確実性の評価							結果の要約				
1197 (8 RCTs)	深刻でない	深刻 <sup>g</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	277/590 (46.9%)	288/607 (47.4%)	リスク比 0.95 (0.78 ~ 1.16)	1000 人あたり 469 人	1000 人あたり 23 人少ない (103 人少ない～ 75 人多い)

### 下痢

799 (6 RCTs)	深刻 <sup>h</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>i</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	49/402 (12.2%)	65/397 (16.4%)	リスク比 1.46 (1.08 ~ 1.97)	1000 人あたり 122 人	1000 人あたり 56 人多い (10 人多い～118 人多い)
-----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-------------------	-------------------	----------------------------	--------------------	--

### すべての有害事象

1825 (3 RCTs)	深刻でない	深刻 <sup>j</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>k</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	265/913 (29.0%)	270/912 (29.6%)	リスク比 0.93 (0.69 ~ 1.27)	1000 人あたり 290 人	1000 人あたり 20 人少ない (90 人少ない～ 78 人多い)
------------------	-------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	--------------------	--------------------	----------------------------	--------------------	--

## 説明

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

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-2. 重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養剤を投与すべきか？
集団	18歳以上の経腸栄養を実施している重症患者
介入	グルタミンを強化した経腸栄養剤を行う
比較対照	グルタミンを強化した経腸栄養剤を行わない
主要なアウトカム	全死亡, ICU 滞在日数, 人工呼吸期間, 感染性合併症, 下痢, すべての有害事象
セッティング	ICU 患者及び ICU に準じた病棟に入院中の患者
視点	個人
背景	重症患者に対するグルタミン投与の効果に確立したものがなく, 有効性を検証する臨床的意義は大きい。
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>いいえ</p> <p>おそらく、いいえ</p> <p>おそらく、はい</p> <p><input checked="" type="radio"/> はい</p>	<p>グルタミンは免疫細胞の増殖, サイトカインの産生, マクロファージの貪食能や好中球の殺菌力などに寄与する重要な栄養素であり, "免疫系の燃料"と言われている。観察研究では, グルタミン濃度は侵襲により急激に低下し, 低いグルタミン濃度が, 死亡率・合併症と関連すると報告されている。そのため, 健常者では非必須アミノ酸であるが, 侵襲下では条件付き必須アミノ酸とも呼ばれている。また, グルタミンの静脈投与によって死亡率が上昇するという結果が報告されたものの, 重症熱傷患者などではグルタミンの経腸投与の臨</p>	

さまざま 分からない	床効果が示されている。そのため、その有効性を検証する臨床的意義は大きく、優先事項であると判断した。	
---------------	---	--

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
わずか ● 小さい 中 大きい  さまざま 分からない	9件のRCT (n=2397)を評価した。有益効果として、感染性合併症 (8RCT n=1197)に関する効果推定値は1000人あたり23人減少 (95%CI: 103人減少~75人増加), すべての有害事象 (3RCT n=1825)に関する効果推定値は1000人あたり20人減少 (95%CI: 90人減少~78人増加)であった。従って、望ましい効果は「小さい」と判断した。	内科疾患におけるサブグループ解析では統計学的に有意に人工呼吸期間の短縮が認められた。

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
大きい  中	23件のRCT (n=3402)を評価した。有害効果として、全死亡(長期死亡 18RCT n=3195)に関する効果推定値は1000人あたり3人増加 (95%CI: 29人減少~36人増加), ICU滞在日数 (17RCT n=3034)に関する効果推定値は平均差1.82日延長 (95%CI: 0.07日短縮~3.7日延長), 人工呼吸期間	サブグループ解析において、外傷, 熱傷では統計学的に有意にICU滞在日数の延長が認められた。

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 小さい わずか  さまざま 分からない</li> </ul>	<p>(11RCT n=1990) に関する効果推定値は平均差 0.48 日延長 (95%CI : 0.51 日短縮~1.47 日延長), 下痢 (6RCT n=799) に関する効果推定値は 1000 人あたり 56 人増加 (95%CI : 10 人増加~118 人増加)であった。従って, 望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	<p>また, 急性膀胱炎では人工呼吸期間の有意な延長が認められた。</p>
---	--	---------------------------------------

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非常に弱い 弱 中 強  採用研究なし</li> </ul>	<p>望ましい及び望ましくないアウトカムの効果推定値の方向性は一致していない。よって一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用し, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。</p>	

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重要な不確実性またはばらつきあり 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし 重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	<p>重症患者に対するグルタミンを強化した経腸栄養剤の使用において, 各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に, 死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く, そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

リサーチエビデンス	追加的考察
-----------	-------

判断		
<p>比較対照が優れている</p> <p>比較対照がおそらく優れている</p> <p>● 介入も比較対照もいずれも支持しない</p> <p>おそらく介入が優れている</p> <p>介入が優れている</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>望ましい効果は「小さい」, 望ましくない効果は「小さい」であり, よって効果のバランスは「介入も比較対象もいずれも支持しない」とした。</p>	

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>比較対照の費用対効果がよい</p> <p>比較対照の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入も比較対照もいずれも支持しない</p> <p>介入の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入の費用対効果がよい</p> <p>さまざま</p> <p>● 採用研究なし</p>	<p>グルタミンを強化した経腸栄養剤の費用対効果に関する研究は存在しなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

リサーチエビデンス	追加的考察
-----------	-------

判断		
大きな増加 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 中等度の減少 大きな減少  さまざま 分からない	グルタミンを強化した経腸栄養剤の使用に必要な資源に関するリサーチエビデンスは同定されなかった。しかし、グルタミンを強化した経腸栄養剤を使用するために必要な資源は、重症患者に対する必要資源量や資源利用と比較するといずれもわずかである。したがって、「無視できるほどの増加や減少」とした。	

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい はい  さまざま 分からない	グルタミンを強化した経腸栄養剤の使用に関して、道義的、倫理的に問題はなく許容可能であると考えられる。また、「小さい」ながら有害事象が存在し、自己負担額もわずかに増加する可能性があるものの、使用を妨げるほどのものではないと考えられる。よって容認性は「おそらく、はい」と判断した。	

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい	グルタミンを強化した経腸栄養剤の使用は、製剤が採用されている施設では容易である。一方製剤が採用されていない施設でも採用に際して必要な資源はそれほど大きいとはいえず、よって実行可能性は「はい」とした。	

さまざま 分からない		
---------------	--	--

判断の要約

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

容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

### 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較 対照のいずれかに ついての条件付きの 推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
	●			

### 結論

<b>推奨</b>
経腸栄養を実施している重症患者において、グルタミンを強化した経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する（弱い非推奨／非常に弱い確実性エビデンス：GRADE 2D）
<b>正当性</b>
グルタミンを強化した経腸栄養剤の利用に関して、望ましい効果と望ましくない効果はともに「小さい」であった。しかし、全死亡、人工呼吸期間、ICU 滞在日数といったアウトカムにおいてグルタミン群で悪化傾向が認められている。一般に死亡や人工呼吸期間、ICU 滞在日数といったアウトカムは、感染性合併症や有害事象といったアウトカムと比較し相対的価値は高いと考えられ、総合的に判断し、条件付きの弱い非推奨とした。また、エビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。
<b>サブグループに関する検討事項</b>

外傷，熱傷，急性膵炎，周術期，内科疾患（敗血症など）におけるサブグループ解析を施行した。グルタミンを強化した経腸栄養剤を投与することで，外傷及び熱傷のサブグループにおいて統計学的に有意にICU滞在日数が延長，急性膵炎のサブグループにおいて人工呼吸期間が延長が認められた。一方で内科疾患では人工呼吸期間が有意に短縮した。これまで有益性が示唆されてきた熱傷では今回の解析により明らかな有益性は示されなかった。一方で内科疾患では，点推定値においてわずかに全原因死亡の増加が認められているものの，人工呼吸期間は有意に短縮，ICU滞在日数も短縮傾向が認められており，今後の研究結果によっては使用が推奨される可能性も考慮される。

#### 実施に関わる検討事項

グルタミンを強化した栄養剤の使用による有益性よりも有害性が上回る可能性がある。また，これまでも多数のランダム化比較試験が施行されており，今後，重症患者全体へのグルタミン投与の効果が示される可能性は低いと考えられる。一方，対象患者を限定した研究においては，グルタミンの有益性が示される可能性は十分にあり，今後の研究が待たれる。

#### 監視と評価

なし。

#### 研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・グルタミンを強化した栄養剤を投与することで益が得られるであろう対象，投与量，投与期間，時期などを明らかにするための研究。
- ・対象患者を内科疾患（敗血症など）に限定した研究

備考

## 【CQ 2-3】

### CQ 2-3. Critical ill patients における Polymeric formula と比較した Elemental / Oligomeric

文献: . enteral nutrition for critical ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローア ップ	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	Overall certainty of evidence	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							あり Polymeric formula	あり Elemental / Oligomeric		リスク Polymeric formula	リスク差 Elemental / Oligomeric

#### mortality

1467 (12 RCT)	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>c</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	98/985 (9.9%)	88/482 (18.3%)	<b>RR 1.23</b> (0.81 to 1.87)	98/985 (9.9%)	<b>23 more per 1,000</b> (から 19 fewer to 87 more)
------------------	--------------------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	------------------	-------------------	----------------------------------	------------------	---

#### ICU length of stay

669 (10 RCT)	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>d</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	332	337	-	332	MD <b>1.24 より低</b> (2.39 より低 to 0.08 より低)
-----------------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	--------------	-----	-----	---	-----	---

#### Duration of mechanical ventilation

486 (5 RCT)	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>d</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	238	248	-	238	MD <b>0.62 より低</b> (1.44 より低 to 0.2 より高)
----------------	--------------------	-------	-------	-----------------	----	--------------	-----	-----	---	-----	--

#### Infection

## CQ 2-3. Critical ill patients における Polymeric formula と比較した Elemental / Oligomeric

文献: . enteral nutrition for critical ill patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
966 (10 RCT)	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>d</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	229/507 (45.2%)	204/459 (44.4%)	<b>RR 1.06</b> (0.88 to 1.28)	229/507 (45.2%)	<b>27 more per 1,000</b> (から 54 fewer to 126 more)

### Diarrhea

877 (12 RCT)	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻 <sup>e</sup>	深刻でない	深刻 <sup>f</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	167/481 (34.7%)	116/396 (29.3%)	<b>RR 0.92</b> (0.66 to 1.30)	167/481 (34.7%)	<b>28 fewer per 1,000</b> (から 118 fewer to 104 more)
-----------------	--------------------	-----------------	-------	-----------------	----	--------------	--------------------	--------------------	----------------------------------	--------------------	---

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

### 説明

- 全体的にバイアスのリスクが高いため、2段階格下げ
- 効果量の方向性が異なり、異質性が高いため、矛盾があるとして1段階引き下げ
- 95%信頼区間に幅があるため、不正確さを理由に2段階引き下げ
- 有害事象を評価するのに十分な規模の研究がなかったため、不正確性を理由に1段階格下げ
- 重大な矛盾（リスク比は0.66から1.30、I<sup>2</sup>=57%）により1段階格下げ
- 有害事象を評価するのに十分な規模の研究がなかったため、不正確性を理由に1段階格下げ

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-3. 重症患者において、半消化態栄養剤または天然流動食より、消化態栄養剤または成分栄養剤による経腸栄養を行うべきか？
集団	18歳以上の経腸栄養を実施している重症患者
介入	消化態栄養剤または成分栄養剤
比較対照	半消化態栄養剤または天然流動食
主要なアウトカム	死亡率（病院死亡以上で最長のもの、病院死亡）、ICU 滞在日数、人工呼吸期間、肺炎発症率、感染症合併症、有害事象（下痢）
セッティング	ICU 患者及び ICU に準じた病棟に入院中の患者
視点	個人
背景	重症患者は、膵外分泌機能の低下や腸管粘膜障害を起こす可能性があり、窒素源がアミノ酸やペプチド、部分加水分解物からなる消化態栄養剤または成分栄養剤は、消化吸収時に理論上のアドバンテージを有する。そのため、消化吸収しやすい消化態栄養剤または成分栄養剤は、重症患者の消化管不耐症を減らしエネルギーやタンパク質の摂取量や吸収量増加に寄与するなど患者アウトカムを改善する可能性があるが、その有効性は明らかではない。また、頻回の下痢は、重症患者の皮膚障害や QOL を損なうだけでなく、医療スタッフの負担にもなる。したがって、重症患者に消化態栄養剤または成分栄養剤を使用することの有効性について検討する臨床的意義は大きく、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？	
リサーチエビデンス	追加的考察

判断		
<ul style="list-style-type: none"> <li>いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> <li>● おそらく、はい</li> <li>はい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>窒素源がアミノ酸やペプチド、部分加水分解物からなる消化態栄養剤または成分栄養剤は、重症患者の消化管不耐症を減らしエネルギーやタンパク質の摂取量や吸収量増加に寄与するなど患者アウトカムを改善する可能性があるが、その有効性は明らかではない。したがって、重症患者に消化態栄養剤または成分栄養剤を使用することの有効性について検討する臨床的意義は大きく、「おそらく、はい」と判断した。</p>	

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>わずか</li> <li>● 小さい</li> <li>中</li> <li>大きい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>12 件の RCT (n=877) を評価した。望ましい効果としての点推定値は、ICU 滞在日数 (10RCT: n = 669) において平均差 1.24 日短い (95%CI : 2.39 日短い ~ 0.08 日短い) , 人工呼吸期間 (5RCT: n = 486) において平均差 0.62 日短い (95%CI : 1.44 日短い ~ 0.2 日長い) , 下痢 (12RCT: n = 877) において 1000 人あたり 28 人少ない (95%CI : 118 人少ない ~ 104 人多い) であった。従って、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>大きい</li> <li>中</li> </ul>	<p>12 件の RCT (n=1467) を評価した。望ましくない効果として点推定値は、全死亡 (12RCT: n = 1467) にお</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 小さい わずか  さまざま 分からない</li> </ul>	<p>いて、1000人あたり23人多い(95%CI:19人少ない~87人多い),全感染症発症率(10RCT:n=966)において、1000人あたり27人多い(95%CI:54人少ない~126人多い)であった。従って、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	
---	--	--

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非常に弱い 弱 中 強  採用研究なし</li> </ul>	<p>今回採用した重大なアウトカムの効果推定値の方向性は一致していない。よって一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用し、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。</p>	

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重要な不確実性またはばらつきあり 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし 重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	<p>重症患者に対する消化態栄養剤または成分栄養剤の使用において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。しかしながら、一般的に死亡アウトカムに対する相対価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

判断		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 比較対照が優れている</li> <li>比較対照がおそらく優れている</li> <li>介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>おそらく介入が優れている</li> <li>介入が優れている</li>   <li>さまざま</li>   <li>分からない</li> </ul>	<p>重症患者に消化態栄養剤または成分栄養剤を使用することの望ましい効果として、ICU 滞在日数、人工呼吸期間、下痢があり、それら望ましい効果を「小さい」とした。望ましくない効果として全死亡、全感染症発症率があり、それら望ましくない効果を「小さい」とした。効果はともに小さいであり、効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 比較対照の費用対効果がよい</li> <li>比較対照の費用対効果がおそらくよい</li> <li>介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>介入の費用対効果がおそらくよい</li> <li>介入の費用対効果がよい</li>   <li>さまざま</li> <li>● 採用研究なし</li> </ul>	<p>重症患者に消化態栄養剤または成分栄養剤を使用することの費用対効果に関する採用研究は同定されなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きい？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大きな増加</li> <li>中等度の増加</li> <li>無視できるほどの増加や減少</li> <li>中等度の減少</li> <li>大きな減少</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>消化態栄養剤または成分栄養剤の使用に必要な資源に関する採用研究は同定されなかった。一般的に消化態栄養剤または成分栄養剤を新たに追加することによる費用や手間が増加する可能性がある。また、経腸栄養剤は多くの場合、食事として提供されて食事療養標準負担額となる。医薬品扱いの製剤において成分栄養剤で15.6円（10mlあたり）に対し、半消化態栄養剤で6.5-9.8円（10ml）である。しかし、重症患者に対する他の必要資源量や資源利用と比較するといずれもわずかである。よって、患者個人の視点、医療機関いずれにおいても必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」とした。</p>	

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> <li>おそらく、はい</li> <li>はい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>消化態栄養剤または成分栄養剤の使用における望ましくない効果は小さいであった。一方で、下痢などの経腸栄養に伴う症状は減少する可能性がある。これらを考慮し患者の容認性は、おそらくあるものと考えられる。したがって、容認性は「おそらく、はい」とした。</p>	

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい ● はい  さまざま 分からない	消化態栄養剤または成分栄養剤の使用は、製剤が採用されている施設では容易であり、一方製剤が採用されていない施設でも採用に際してそれほど資源が必要ではないと考えられる。よって実行可能性は「はい」とした。	

判断の要約

問題	判断					さまざま	分からない
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい			
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし
価値観	重要な不確 実性または ばらつきあ り	重要な不確 実性または ばらつきの 可能性あり	重要な不確 実性または ばらつきは おそくな し	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較 対 照もいずれ も 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない

費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

### 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
	●			

### 結論

推奨
重症患者において、消化態栄養剤または成分栄養剤による経腸栄養を行わないことを弱く推奨する（弱い非推奨／非常に低い確実性エビデンス：GRADE 2D）
正当性

消化態栄養剤または成分栄養剤の経腸栄養投与に関して、望ましい効果と望ましくない効果はともに小さいであるが、一般的に死亡アウトカムに関する相対的価値は高いと考えられる。また、エビデンスの確実性は「非常に弱い」であった。したがって、それらを総合的に判断し、条件付きの弱い非推奨とした。

#### サブグループに関する検討事項

敗血症、外傷、周術期患者、消化態栄養剤、成分栄養剤に関するサブグループ解析を予定していたが、実施できなかった

#### 実施に関わる検討事項

短腸症候群や膵外分泌機能不全などの吸収不良症候群を指摘されている症例、下痢など腸管不耐症等の病態では吸収を期待して使用されることもあるが、今回対象となった一部の論文において、これらの患者も組み入れられている。ただし、これらの患者を対象としたサブグループ解析は行っておらず、特定の患者を限定した使用に関しては更なる研究が必要である。

#### 監視と評価

なし。

#### 研究上の優先事項

消化態栄養剤または成分栄養剤がより効果がある対象を明らかにすること、消化態栄養剤または成分栄養剤どちらが効果があるか検証すること、対費用効果を検証すること等のさらなる研究が行われることが期待される。

備考

## 【CQ 2-4】

CQ 2-4. 重症患者において、アルギニンを強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

確実性の評価							結果の要約				
参加者 (研究数)	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確さ	出版バイアス	全体のエビデ ンスの確実性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% 信頼区間)	絶対効果	
							対照群	アルギニン群		プラセボ群に おけるリスク	アルギニン群にお けるリスク差

### 死亡率

1965 (15 RCTs)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	266/953 (27.9%)	305/1012 (30.1%)	リスク比 <b>1.07</b> (0.94 ~ 1.22)	1000 人あた り 279 人	<b>1000 人あたり 2 0 人多い</b> (17 人少ない ~ 6 1 人多い)
-------------------	-------	-------	-------	-------	----	-----------	--------------------	---------------------	-----------------------------------	---------------------	--

### ICU 滞在日数

1333 (11 RCTs)	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>b</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	647	686	-	ICU 滞在日数 における 平均 0	<b>平均差 0.52 日 長 い</b> (1.65 日短い ~ 2.68 日長い)
-------------------	-------	--------------------	-------	--------------------	----	--------------	-----	-----	---	--------------------------	---

### 感染症発症率

840 (4 RCTs)	深刻 <sup>c</sup>	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>e</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	158/414 (38.2%)	162/426 (38.0%)	リスク比 <b>0.98</b> (0.63 ~ 1.54)	1000 人あた り 382 人	<b>1000 人あたり 8 人少ない</b> (141 人少ない ~ 206 人多い)
-----------------	-----------------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	--------------------	--------------------	-----------------------------------	---------------------	--

### 人工呼吸期間

1326 (11 RCTs)	深刻 <sup>c</sup>	非常に深刻 <sup>f</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>g</sup>	出版バイアスが強 く疑われる <sup>h</sup>	⊕○○○ 非常に低	641	685	-	人工呼吸期間 における 平均 0	<b>平均差 0.23 日 短 い</b> (1.59 日短い ~ 1.13 日長い)
-------------------	-----------------	--------------------	-------	--------------------	--------------------------------	--------------	-----	-----	---	------------------------	---

## CQ 2-4. 重症患者において、アルギニン強化した経腸栄養剤を投与すべきか？

確実性の評価							結果の要約				
<b>身体機能</b>											
0 (研究なし)						-	0	0	-	研究なし	研究なし
<b>筋肉量低下率</b>											
50 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>i</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	24	26	-	筋肉量の低下率における平均0	平均差 3%少ない (7.3%少ない～1.3%多い)
<b>すべての有害事象</b>											
86 (2 RCTs)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>j</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	14/43 (32.6%)	11/43 (25.6%)	リスク比 0.89 (0.52～1.51)	1000 人あたり 326 人	1000 人あたり 36 人少ない (156 人少ない～166 人多い)

### 説明

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

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-4. 重症患者において、アルギニンを強化した経腸栄養剤を投与すべきか？
集団	18歳以上の経腸栄養を実施している重症患者
介入	アルギニンを強化した経腸栄養剤
比較対照	アルギニンを強化しない経腸栄養剤
主要なアウトカム	死亡率, ICU 滞在日数, 感染症発症率, 人工呼吸器期間, 筋肉量変化, 有害事象
セッティング	ICU 患者及び ICU に準じた病棟に入院中の患者
視点	個人
背景	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, 微小循環調整に重要な一酸化窒素 (NO) の基質である。消化器外科周術期患者に対するアルギニンを強化した栄養剤の投与は感染合併症減少や予後改善に寄与する可能性が指摘されている。一方で, 敗血症等の重症患者に対する投与は, 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。そのため, 各ガイドラインで疾患ごとに異なる推奨になっている。以上から, 周術期患者も含む本邦の重症患者では, アルギニンを強化した栄養剤の効果の評価は定まっておらず, 再考の余地があり, 本 CQ の重要度は高いと考えられる。
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく, はい <input type="radio"/> はい	アルギニンは周術期患者への投与で合併症減少や予後改善に寄与する可能性が示唆されている一方, 敗血症等の重症患者の循環動態への悪影響が危惧されているなど, 各ガイドラインでも疾患ごとに異なる推奨となっている。以上から重症患	

さまざま 分からない	者全体へのアルギニンを強化した栄養剤の効果の評価は定まっておらず、この問題はおそらく優先事項であると考えられる。	
---------------	--	--

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
わずか ● 小さい 中 大きい  さまざま  分からない	14 件の RCT (n=1455) を評価した。有益効果として、感染症発症率 (4RCT n=840) に関する効果推定値は 1000 人あたり 8 人減少 (95%CI : 141 人減少~206 人増加) , 人工呼吸期間 (11RCT n=1326) に関する効果推定値は平均差 0.23 日短縮 (95%CI : 1.59 日短縮~1.13 日延長) , 筋肉量低下率 (1RCT n=50) に関する効果推定値は平均差 3%低下 (95%CI : 7.3%低下~1.3%上昇) , すべての有害事象 (2RCT n=86) に関する効果推定値は 1000 人あたり 36 人減少 (95%CI : 156 人減少~166 人増加) であった。従って、望ましい効果は「小さい」と判断した。	敗血症, 外傷, 周術期患者の死亡率に関するサブグループ解析を行ったが、いずれのサブグループでも明らかに望ましい/望ましくない効果は認められなかった。

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
大きい 中 ● 小さい わずか  さまざま 分からない	18 件の RCT (n=2208) を評価した。有害効果として、全原因死亡 (15RCT n=1965) に関する効果推定値は 1000 人あたり 20 人増加 (95%CI : 17 人減少~61 人増加) , ICU 滞在日数 (11RCT n=1333) に関する効果推定値は平均差 0.52 日延長 (95%CI : 1.65 日短縮~2.68 日延長) であった。従って、望ましくない効果は「小さい」と判断した。	

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非常に弱い</li> <li>弱</li> <li>中</li> <li>強</li> <li>採用研究なし</li> </ul>	望ましい及び望ましくないアウトカムの効果推定値の方向性は一致していない。よって一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用し、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に低」とした。	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li>重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	重症患者に対するアルギニンを強化した経腸栄養剤の使用において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>比較対照が優れている</li> <li>比較対照がおそらく優れている</li> <li>● 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> </ul>	望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果も「小さい」とであると判断した。点推定値において、すべての有害事象の減少はやや大きいものの、全原因死亡が増加しているという	

<p>おそらく介入が優れている</p> <p>介入が優れている</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>点から重みづけも考慮し, 効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」とした。</p>	
--	---	--

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>比較対照の費用対効果がよい</p> <p>比較対照の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入も比較対照もいずれも支持しない</p> <p>介入の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入の費用対効果がよい</p> <p>さまざま</p> <p>● 採用研究なし</p>	<p>アルギニンを強化した経腸栄養の費用対効果に関する研究は存在しなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>大きな増加</p> <p>中等度の増加</p>	<p>アルギニンを強化した経腸栄養剤の使用に必要な資源に関するリサーチエビデンスは同定されなかった。しかし, アルギ</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 無視できるほどの増加や減少</li> <li>中等度の減少</li> <li>大きな減少</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>ニンを強化した経腸利用剤を使用するために必要な資源は、重症患者に対する必要資源量や資源利用と比較するといずれもわずかである。したがって、「無視できるほどの増加や減少」とした。</p>	
---	--	--

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> <li>おそらく、はい</li> <li>● はい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>アルギニンを強化した経腸栄養剤の使用に関して、道義的、倫理的に問題はなく許容可能であると考えられる。また、自己負担額がわずかに増加する可能性があるものの、使用に伴う明らかな有害事象はなく、使用は十分容認されるものであるとされる。よって容認性は「はい」と判断した。</p>	

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> <li>おそらく、はい</li> <li>● はい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>アルギニンを強化した経腸栄養剤の使用は、製剤が採用されている施設では容易である。一方製剤が採用されていない施設でも採用に際して必要な資源はそれほど大きいとはいえず、よって実行可能性は「はい」とした。</p>	

判断の要約

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

## 推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較 対照のいずれかに ついての条件付きの 推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
	●			

## 結論

推奨
<p>経腸栄養を実施している重症患者において、アルギニンを強化した経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する（弱い非推奨／非常に低の確実性エビデンス：GRADE 2D）</p>
正当性
<p>アルギニンを強化した経腸栄養剤の利用に関して、望ましい効果と望ましくない効果はともに「小さい」である。しかし、点推定値では全原因死亡において小さな増加が認められている。一般に死亡アウトカムに関する相対的価値は高いと考えられ、総合的に判断し、条件付きの弱い非推奨とした。また、エビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。</p>
サブグループに関する検討事項
<p>敗血症、外傷、周術期患者に関するサブグループ解析を行ったが、いずれのサブグループにおいても全原因死亡に関しての有意な増加、減少は認められなかった。</p>
実施に関わる検討事項

アルギニンを強化した経腸栄養剤の利用にはある程度の資源は要すると考えられ、使用による得られる効果が不明瞭な以上、容認性はおそらくないと考えられる。また、これまで発表された RCT も多数あり、現状の結果を覆す大規模な研究が発表されない限りは、推奨が変更となる可能性は低いであろう。

#### 監視と評価

なし。

#### 研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・アルギニンを強化した経腸栄養剤( $\omega$ 3 脂肪酸、抗酸化剤などの immunonutrients も含む免疫調整経腸栄養剤)ではなくアルギニン単独を追加投与することでの効果について
- ・アルギニン強化とリハビリテーションの併用の効果について

備考

## 【CQ 2-5】

### CQ 2-5. 重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与すべきか？

文献: . HFLC for critical patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローア ップ	バイアスの リスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	Overall certainty of evidence	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							あり control	あり HFLC		リスク control	リスク差 HFLC

#### 30 日死亡

487 (6 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	39/207 (18.8%)	62/280 (22.1%)	<b>RR 1.14</b> (0.80 to 1.62)	188 per 1,000	<b>26 more per 1,000</b> (から 38 fewer to 117 more)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-------------------	-------------------	----------------------------------	------------------	--

#### ICU 滞在日数

299 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	122	177	-		<b>MD 0.16 days よ り低</b> (1.94 より低 to 1.61 より高)
----------------	-------	-------	-------	-------	----	-----------	-----	-----	---	--	---

#### 人工呼吸期間

318 (4 RCT)	深刻 <sup>c</sup>	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕○○ 低	134	184	-		<b>MD 1.73 days よ り低</b> (2.94 より低 to 0.53 より低)
----------------	-----------------	-----------------	-------	-------	----	-----------	-----	-----	---	--	---

#### 下痢

## CQ 2-5. 重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与すべきか？

文献: . HFLC for critical patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
149 (3 RCT)	深刻 <sup>e</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>f</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	32/66 (48.5%)	29/83 (34.9%)	<b>RR 0.84</b> (0.65 to 1.08)	485 per 1,000	<b>78 fewer per 1,000</b> (から 170 fewer to 39 more)

### 胃残量

149 (3 RCT)	深刻 <sup>g</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>h</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	27/66 (40.9%)	30/83 (36.1%)	<b>RR 0.97</b> (0.68 to 1.38)	409 per 1,000	<b>12 fewer per 1,000</b> (から 131 fewer to 155 more)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	------------------	------------------	----------------------------------	------------------	--

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

### 説明

- ランダム化試験 6 件のうち、2 件がランダム化後に不適切に患者を除外し、3 件が試験プロトコルを報告していないため、バイアスのリスクで 1 段階ダウンとした。
- 標本サイズが N=2000 未満 ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ , イベント=20%, 相対リスク低減=25%に基づいて計算された最適情報サイズ) であるため、不精確で 1 段階ダウンとした。
- ランダム化試験 4 件のうち、2 件がランダム化プロセスを報告せず、1 件が意図通りに解析を行わず、2 件が試験プロトコルを報告していないため、バイアスのリスクで 1 段階ダウンとした。
- 統計的に有意な不一致が観察されるため (I<sup>2</sup>=72%, P=0.008)、非一貫性で 1 段階ダウンとした。
- ランダム化試験 3 件のうち、1 件がランダム化後に不適切に患者を除外し、1 件が下痢の定義をせず、2 件が試験プロトコルを報告していないため、バイアスのリスクで 1 段階ダウンとした。
- 標本サイズが N=800 未満 ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ , イベント=40%, 相対リスク低減=25%に基づいて計算された最適情報サイズ) であるため、不精確で 1 段階ダウンとした。
- ランダム化試験 3 件のうち、1 件がランダム化後に不適切に患者を除外し、1 件が胃残留量の定義をせず、2 件が試験プロトコルを報告していないため、バイアスのリスクで 1 段階ダウンとした。
- 標本サイズが N=800 未満 ( $\alpha=0.05$ ,  $\beta=0.2$ , イベント=40%, 相対リスク低減=25%に基づいて計算された最適情報サイズ) であるため、不精確で 1 段階ダウンとした。

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation : Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-5. 重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与すべきか？
集団	18 歳以上の経腸栄養を実施している重症患者
介入	高脂質/低糖質の経腸栄養剤
比較対照	標準的な経腸栄養剤
主要なアウトカム	死亡率, ICU 滞在日数, 人工呼吸期間, 感染症合併症, 身体機能評価, 筋肉量変化, 有害事象
セッティング	ICU 患者及び ICU に準じた病棟に入院中の患者
視点	個人
背景	重症患者における高脂質/低糖質の経腸栄養剤は CO <sub>2</sub> 産生を減少させる効果が期待され、主に人工呼吸器を使用している患者における研究が報告されてきた。近年、血糖管理を目的に高脂質/低糖質の経腸栄養剤を用いた複数の RCT がなされ、感染性合併症減少や死亡率改善が期待されている。一方で、重症患者では、糖質の方がエネルギー効率が良いことが知られており、これらの経腸栄養剤の有効性は明らかではなく、当ガイドラインで扱う重要な課題であると判断した。
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="checkbox"/> おそらく、はい <input type="checkbox"/> はい	集中治療患者に対する高脂質/低糖質の栄養の投与は、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管理に関しては有効となる可能性がある。しかし既存の RCT 報告数が少なく小規	

さまざま 分からない	模なものしかなくエビデンスが不足している。よって、この問題はおそらく優先事項であると考えられる。	
---------------	--	--

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> さまざま  <input type="radio"/> 分からない	<p>7件のRCTを評価した。ICU滞在日数（3RCT：n=299）に関する効果推定値は有益効果として0.16日短縮（95%CI：1.94日短縮～1.61日延長）であった。人工呼吸期間（4RCT：n=318）は1.73日短縮（95%CI：2.94日短縮～0.53日短縮）であった。下痢（3RCT：n=149）に関する効果推定値は有益効果として1000人あたり78人減少（95%CI：170人減少～39人増加）であった。胃残量（GRV&gt;250-500mL）（3RCT：n=57）に関する効果推定値は有益効果として1000人あたり12人減少（95%CI：131人減少～155人増加）であった。従って、望ましい効果は「小さい」と判断した。</p>	

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input checked="" type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま	<p>6件のRCTを評価した。30日死亡（6RCT：n=487）に関する効果推定値は有益効果として1000人あたり26人増加（95%CI：38人減少～117人増加）であった。従って、望ましくない効果は「小さい」と判断した。</p>	

分からない		
基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 中 強  採用研究なし	今回採用した重大なアウトカムの効果推定値の方向性は一致していない。よって一番低いアウトカムの確実性を全体としては採用し、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「弱い」とした。	
基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	重症患者に対する経腸栄養剤の選択において、各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。一般的に、死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
	リサーチエビデンス	追加的考察

判断		
<ul style="list-style-type: none"> <li>比較対照が優れている</li> <li>比較対照がおそらく優れている</li> <li>● 介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>おそらく介入が優れている</li> <li>介入が優れている</li>   <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>望ましい効果は人工呼吸期間, 下痢, 胃残量であった。望ましくない効果は 30 日死亡であった。効果はともに「小さい」であった。したがって, 効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」と判断した。</p>	

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>比較対照の費用対効果がよい</li> <li>比較対照の費用対効果がおそらくよい</li> <li>介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>介入の費用対効果がおそらくよい</li> <li>介入の費用対効果がよい</li>   <li>さまざま</li> <li>● 採用研究なし</li> </ul>	<p>高脂質/低糖質の経腸栄養剤の費用対効果に関する研究は存在しなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいか？

	リサーチエビデンス	追加的考察
--	-----------	-------

判断		
大きな増加 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 中等度の減少 大きな減少  さまざま 分からない	該当するリサーチエビデンスは同定されなかった。高脂質/低糖質の経腸栄養剤は標準的な経腸栄養剤と比較して費用負担は増える可能性がある、重症患者に対する必要資源量や資源利用と比較するといずれもわずかである。したがって、「無視できるほどの増加や減少」とした。	

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい はい  さまざま 分からない	栄養剤の差異なので道徳的・倫理的な観点からは許容されると考えた。望ましくない効果は、30日死亡だけであり、その効果の程度は小さいであった。コスト面でも患者個人の負担の増加はないと考えた。したがって、これらを総合的に考慮した結果その効果は変わらないため、容認性は「おそらく、はい」とした。	

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい はい	高脂質/低糖質の経腸栄養剤が採用されている施設では、経腸栄養剤を標準のものから変更するだけであり、その介入は実行可能であると考えられる。しかし、高脂質/低糖質の経腸栄	

さまざま 分からない	養剤が採用されていない施設もある。したがって、実行可能性は「おそらく、はい」とした。	
---------------	--	--

判断の要約

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

容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する 強い推奨	当該介入に反対する 条件付きの推奨	当該介入または比較 対照のいずれかに ついての条件付きの 推奨	当該介入の条件付き の推奨	当該介入の強い推奨
	●			

結論

推奨
重症患者において、高脂質/低糖質の経腸栄養剤を投与しないことを弱く推奨する（弱い非推奨/低の確実性エビデンス：GRADE 2C）
正当性
望ましい効果と望ましくない効果はともに小さいであるが、一般的に死亡アウトカムに関する相対的価値は高いと考えられる。また、エビデンスの確実性は「弱い」であった。したがって、それらを総合的に判断し、条件付きの弱い非推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし。
実施に関わる検討事項

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

#### 監視と評価

なし。

#### 研究上の優先事項

今後さらなる大規模かつ RoB が低い複数の RCT の実施が望まれる。

備考

## 【CQ 2-6】

### CQ 2-6. 重症患者のための control と比較した Fat emulsion

文献: . fat emulsion for short-term mortality. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローア ップ	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	Overall certainty of evidence	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							あり control	あり Fat emulsion		リスク control	リスク差 Fat emulsion

#### short term mortality

345 (7 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	41/168 (24.4%)	41/177 (23.2%)	<b>RR 0.91</b> (0.55 to 1.52)	41/168 (24.4%)	<b>22 fewer per 1,000</b> (から 110 fewer to 127 more)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-------------------	-------------------	----------------------------------	-------------------	--

#### ICU LOS

324 (6 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	161	163	-	161	MD <b>0.41 より低</b> (4.83 より低 to 4.01 より高)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-----	-----	---	-----	---

#### Ventilator days

117 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	57	60	-	57	MD <b>5.79 より高</b> (4.56 より低 to 16.14 より高)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	----	----	---	----	--

#### Infection

## CQ 2-6. 重症患者のための control と比較した Fat emulsion

文献: . fat emulsion for short-term mortality. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
180 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕⊕○ 中	30/91 (33.0%)	25/89 (28.1%)	<b>RR 0.90</b> (0.42 to 1.94)	30/91 (33.0%)	<b>33 fewer per 1,000</b> (から 191 fewer to 310 more)

### adverse events

60 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	6/30 (20.0%)	1/30 (3.3%)	<b>RR 0.17</b> (0.02 to 1.30)	6/30 (20.0%)	<b>166 fewer per 1,000</b> (から 196 fewer to 60 more)
---------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-----------------	-------------	----------------------------------	-----------------	---

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

### 説明

a. 症例数が少なく、95%CI が広い。

## 重症患者のための control と比較した Fat emulsion (感度分析)

文献: . fat emulsion for short-term mortality. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
参加者 (研究) フォローア ップ	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	Overall certainty of evidence	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							あり control	あり Fat emulsion		リスク control	リスク差 Fat emulsion

### short term mortality - $\omega$ -3(感度分析)

227 (4 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	34/113 (30.1%)	29/114 (25.4%)	<b>RR 0.74</b> (0.35 to 1.58)	34/113 (30.1%)	<b>78 fewer per 1,000</b> (から 196 fewer to 175 more)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-------------------	-------------------	----------------------------------	-------------------	--

### short term mortality - no\_ $\omega$ -3(感度分析)

118 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	7/55 (12.7%)	12/63 (19.0%)	<b>RR 1.32</b> (0.60 to 2.92)	7/55 (12.7%)	<b>41 more per 1,000</b> (から 51 fewer to 244 more)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-----------------	------------------	----------------------------------	-----------------	--

### ICU LOS - $\omega$ -3(感度分析)

227 (4 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	113	114	-	113	<b>MD 2.43 より低</b> (6.23 より低 to 1.36 より高)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-----	-----	---	-----	---

### ICU LOS - no\_ $\omega$ -3(感度分析)

97 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>a</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	48	49	-	48	<b>MD 4.49 より高</b> (8.25 より低 to 17.23 より高)
---------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	----	----	---	----	--

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-6. 静脈栄養中の重症患者に対して脂肪乳剤の静脈投与を行うか？
集団	18 歳以上の成人重症患者
介入	脂肪乳剤の静脈投与あり
比較対照	脂肪乳剤の静脈投与なし
主要なアウトカム	死亡率（院内死亡以上で最長のもの）ICU 滞在日数 人工呼吸期間 感染症合併症 すべての有害事象
セッティング	ICU 患者及び ICU に準じた病棟に入院中の患者
視点	個人
背景	重症患者に静脈栄養を施行する場合, 脂肪乳剤は効率良くエネルギーを投与する目的 (1g あたり 9kcal) や必須脂肪酸欠乏予防目的に投与を検討されることがある。脂肪乳剤は魚油由来の $\omega$ -3 系と大豆油由来の $\omega$ -6 系に分けられるが, 日本で使用できる脂肪乳剤は $\omega$ -6 系であり, アラキドン酸を経てプロスタグランジン, トロンボキサン, ロイコトリエンなどの炎症性物質を生産することから炎症増強作用があることが分かっている。また, 抗炎症作用をもつ $\omega$ -3 系脂肪乳剤の有益性が報告されている。よって, 重症患者において, 脂肪乳剤の静脈投与の効果を評価することは重要な課題である。
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<p>いいえ</p> <p>おそらく、いいえ</p> <p>● おそらく、はい</p> <p>はい</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>脂肪乳剤の静脈投与は効率良くエネルギーを投与する目的 (1g あたり 9kcal) や必須脂肪酸欠乏予防目的に投与を検討されることがあるが、重症患者への効果は明らかではない。そのため、この問題の優先事項は「おそらく、はい」とした。</p>	
--	--	--

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>わずか</p> <p>小さい</p> <p>● 中</p> <p>大きい</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>8 件の RCT (n=372) を評価した。望ましい効果として、院内死亡率 (7 RCT, n=345) に関する点推定値は 1000 人当たり 22 人減少 (95%CI: 110 人減少~127 人増加), ICU 滞在日数 (6 RCT, n=324) において平均差 0.41 日短縮 (95%CI: 4.83 日短縮~4.01 日延長), 感染症合併症 (3 RCT, n=180) に関する点推定値は 1000 人当たり 33 人減少 (95%CI: 191 人減少~310 人増加), 有害事象として不整脈 (1 RCT, n=60) に関する点推定値は, 1000 人当たり 166 人減少 (95%CI: 196 人減少~60 人増加) であった。従って, 望ましい効果は「中」と判断した。</p>	

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>大きい</p> <p>● 中</p> <p>小さい</p>	<p>8 件の RCT (n=372) を評価した。人工呼吸期間 (2 RCT, n=117) において平均差 5.79 日延長 (95%CI:</p>	

わずか さまざま 分からない	4.56 日短縮～16.14 日延長) であるため, 望ましくない効果は「中」と判断した。	
----------------------	---	--

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非常に弱い</li> <li>弱</li> <li>中</li> <li>強</li> <li>採用研究なし</li> </ul>	望ましい及び望ましくないアウトカムの効果推定値の方向は一致しておらず, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「非常に弱い」とした。	

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> <li>重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li>重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>	重症患者に対する脂肪乳剤の静脈投与において, 各アウトカムにおける患者・家族の価値観に関するデータはない。しかしながら, 一般的に死亡アウトカムに対する相対価値は高く, そのばらつきは少ないことが予想される。	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 比較対照が優れている</li> <li>比較対照がおそらく優れている</li> <li>介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>おそらく介入が優れている</li> <li>介入が優れている</li>   <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>望ましい効果は院内死亡率, ICU 滞在日数, 感染症合併症, 有害事象で「中」であった。一方, 望ましくない効果も人工呼吸期間で「中」であった。したがって, 効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」とした。</p>	
--	--	--

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 比較対照の費用対効果がよい</li> <li>比較対照の費用対効果がおそらくよい</li> <li>介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>介入の費用対効果がおそらくよい</li> <li>介入の費用対効果がよい</li>   <li>さまざま</li> <li>● 採用研究なし</li> </ul>	<p>脂肪乳剤の静脈投与において, 費用対効果について検証した研究はなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 大きな増加</li> <li>中等度の増加</li> <li>無視できるほどの増加や減少</li> <li>中等度の減少</li> <li>大きな減少</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>脂肪乳剤は医薬品であり、入院中であれば定額診療報酬の範疇で扱われるため患者にとっての新たなコスト負担はない。一方で、医療機関では脂肪乳剤の薬価だけでなく、追加ルートのコストや医療スタッフの手間が増えることが予想される。しかし、重症患者に対する必要資源量や資源利用と比較するといずれもわずかである。したがって、「無視できるほどの増加や減少」とした。</p>	
--	--	--

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> <li>おそらく、はい</li> <li>はい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>脂肪乳剤の静脈投与は 栄養剤の内容の違いであるため 道徳的・倫理的な問題はなく許容可能である。また、望ましくない効果が「中」、望ましい効果が「中」であり、効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」としたこと、日本で使われている脂肪乳剤は、重症患者で起こり得る血栓症、重篤な肝障害、重篤な血液凝固障害、高脂血症、ケトーシスを合併した患者で禁忌とされていることやコストなどを総合的に考慮したとしてもその方向性は変わらないと考えられる。したがって、容認性は「おそらく、はい」とした。</p>	

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>● いいえ</li> <li>おそらく、いいえ</li> </ul>	<p>完全経静脈栄養を行なっている患者に対して脂肪乳剤の静脈投与は一般的に行われており、多くの施設です</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● おそらく、はい</li> <li>はい</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>でに採用・実施されている。一方で、日本で使われている脂肪乳剤は、重症患者で起こり得る血栓症、重篤な肝障害、重篤な血液凝固障害、高脂血症、ケトーシスを合併した患者で禁忌とされていることや今回の報告の多くが日本で承認されていない<math>\omega</math>-3系脂肪乳剤であることから、実行可能性は「おそらく、はい」とした。</p>	
--	--	--

判断の要約

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

必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
	●			

結論

<p><b>推奨</b></p> <p>静脈栄養中の重症患者に対して脂肪乳剤の静脈投与を行わないことを弱く推奨する。（弱い非推奨／非常に低の確実性エビデンス：GRADE 2D）</p> <p>*ただし、対象論文において脂肪乳剤の静脈投与はICU入室後2週間以内に実施されている。</p>
<p><b>正当性</b></p>

重症患者に対する脂肪乳剤の静脈投与に関して、望ましい効果、望ましくない効果のいずれも「中」となり介入も対照もどちらも支持しないとなった。エビデンスの確実性は「非常に弱い」であり、総合的に判断し、弱い非推奨とした。

#### サブグループに関する検討事項

$\omega$ -3系脂肪乳剤、または、 $\omega$ -6系や中鎖脂肪酸を含む非 $\omega$ -3系脂肪乳剤と脂肪乳剤投与なしを比較した感度分析を行った。 $\omega$ -3系脂肪乳剤では院内死亡率（4 RCT, n=227）に関する点推定値は1000人当たり78人減少（95%CI：196人減少～175人増加）、ICU滞在日数（4 RCT, n=227）において平均差2.43日短縮（95%CI：6.23日短縮～1.36日延長）であり、どちらも望ましい方向であった。一方で、非 $\omega$ -3系脂肪乳剤では院内死亡率（3 RCT, n=118）に関する点推定値は1000人当たり41人増加（95%CI：51人減少～244人増加）、ICU滞在日数（2RCT, n=97）において平均差4.49日延長（95%CI：8.25日短縮～17.23日延長）であり、どちらも望ましくない方向であった。その他のアウトカムは主解析に示した通りで全て介入が $\omega$ -3系脂肪乳剤に関するものであった。しかし、今回の解析では、全体、 $\omega$ -3系、非 $\omega$ -3系脂肪乳剤いずれも対象患者数が少なく、今後の追加研究次第で結果が変わる可能性がある。

#### 実施に関わる検討事項

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

## 監視と評価

なし。

## 研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・日本における $\omega$ -3系脂肪乳剤の導入とRCTの実施
- ・重症患者に対する $\omega$ -6系脂肪乳剤の大規模研究の実施（有効性と有害性の評価）

備考

## 【CQ 2-7-1】

疑問:CQ 7-7-1 重症患者における 対照群 と比較した プレバイオティクス

セッティング:

文献:

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	プレバイオティクス	対照群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

### 院内死亡率

4	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	なし	17/89 (19.1%)	29/88 (33.0%)	<b>RR 0.61</b> (0.37 to 1.01)	<b>129 fewer per 1,000</b> (から 208 fewer to 3 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	------------------	------------------	----------------------------------	--	-----------	----

### ICU 滞在日数

10	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	330	316	-	<b>MD 1.57 より低</b> (3.32 より低 to 0.19 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大
----	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	--	-----------	----

### 人工呼吸期間

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	プレバイオティクス	対照群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
3	ランダム化試験	深刻 <sup>c</sup>	非常に深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>e</sup>	なし	79	76	-	MD 3.2より低 (10.79より低 to 4.39より高)	⊕○○○ 非常に低	重大

#### 感染性合併症

7	ランダム化試験	深刻 <sup>f</sup>	深刻でない	深刻 <sup>g</sup>	深刻 <sup>h</sup>	なし	58/240 (24.2%)	64/239 (26.8%)	RR 0.85 (0.56 to 1.30)	40 fewer per 1,000 (から 118 fewer to 80 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-------	-----------------	-----------------	----	-------------------	-------------------	---------------------------	---	--------------	----

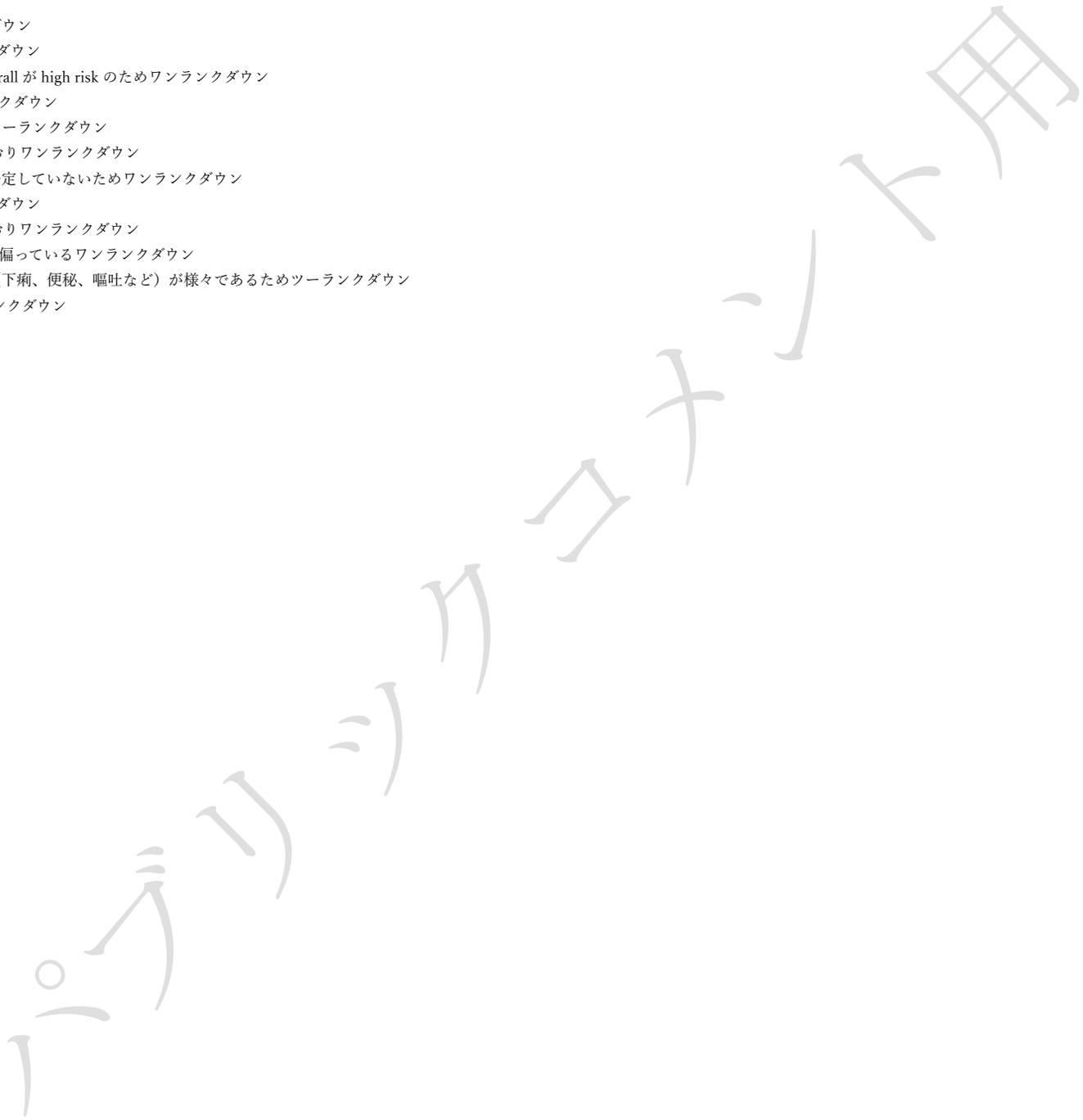
#### 有害事象

14	ランダム化試験	深刻 <sup>i</sup>	深刻 <sup>j</sup>	非常に深刻 <sup>k</sup>	深刻 <sup>l</sup>	なし	156/487 (32.0%)	215/477 (45.1%)	RR 0.67 (0.46 to 0.97)	149 fewer per 1,000 (から 243 fewer to 14 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
----	---------	-----------------	-----------------	--------------------	-----------------	----	--------------------	--------------------	---------------------------	---	--------------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

#### 説明

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



【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-7-1. 重症患者において、プレバイオティクスを投与すべきか？
集団	成人（18歳以上）の重症患者
介入	プレバイオティクス
比較対照	標準栄養療法あるいはプラセボ投与
主要なアウトカム	死亡率/ICU 滞在日数/人工呼吸期間/感染性合併症/全ての有害事象
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	<p>プレバイオティクスは、消化できない食物成分であり、選択的に結腸内の単一または限られた数の細菌の成長あるいは活動を刺激することにより宿主に有益な効果を与える物質を指し、非消化性オリゴ糖(フルクトオリゴ糖, キシロオリゴ糖, ガラクトオリゴ糖, ラクトスクロース等), 水溶性食物繊維 (難消化性デキストリン, ポリデキストロース, イヌリン等) が代表である。プレバイオティクス投与により消化管内の細菌叢に作用し、細菌叢の健常化を図りながら疾病の予防と改善を行うものであるが、重症患者に有効かどうかは一定の見解が得られていない。そのため、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。</p>
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい	<p>プレバイオティクス投与によりサイトカイン産生を抑制し、腸管バリア機能の維持や腸管内細菌叢の健常化を図ることで重症患者の臨床転帰を改善させることが報告されているが、</p>	

はい	一定の見解が得られていないため、臨床現場での利用判断は様々である。	
さまざま		
分からない		

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい  <input type="radio"/> さまざま  <input type="radio"/> 分からない	<p>17 件の RCT (n=1041) を評価した。院内死亡率 (4RCT, n=177) [1-4] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1,000 人あたり 129 人減少 (95%CI : 208 人減少~3 人増加) , ICU 滞在日数 (10RCT, n=646) [1-10] に関する効果推定値は有益効果として平均差 1.57 日短縮 (95%CI : 3.32 日短縮~0.19 日延長) , 人工呼吸期間 (3RCT, n=155) [6,9,10] に関する効果推定値は有益効果として平均差 3.2 日短縮 (10.79 日短縮~4.39 日延長) , 感染性合併症 (7RCT, n=479) [4,6,8-12] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1,000 人あたり 40 人減少 (95%CI : 118 人減少~80 人増加) , 全ての有害事象 (下痢, 嘔吐, 便秘) (14RCT, n=964) [1-5,7,8,10,11,13-17] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1000 人あたり 149 人減少 (95%CI : 243 人減少~14 人減少) であった。</p>	<p>院内死亡率, ICU 滞在日数, 人工呼吸期間, 感染性合併症, 全ての有害事象は介入が優位であり, 院内死亡率の効果推定値は 129 人減少であり, 望ましい効果は「中」と判断した。尚, 全ての有害事象に関する効果推定値は減少の方が良いアウトカムを示す。</p>

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> わずか	<p>害の報告はなかった。</p>	<p>有害事象として下痢や嘔吐, 便秘の報告があるが, 介入により有意に減少してお</p>

<p>さまざま</p> <p>分からない</p>		<p>り、望ましい効果に分類されるため、害についての報告はなく、臨床上望ましくない効果は「わずか」と判断した。</p>
--------------------------	--	---

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>非常に弱い</p> <p>弱</p> <p>● 中</p> <p>強</p> <p>採用研究なし</p>	<p>今回採用したアウトカムの効果推定値の方向性は一致している。そのため、重要度が最も高いアウトカムの確実性を全体としては採用し、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「中」とした。</p>	<p>重要度が高い死亡率やICU滞在日数の確実性が「中」であり、それを採用した。</p>

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>重要な不確実性またはばらつきあり</p> <p>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</p> <p>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</p>	<p>各アウトカムにおける患者の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

重要な不確実性またはばらつき はなし		
-----------------------	--	--

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
比較対照が優れている 比較対照がおそらく優れている 介入も比較対照もいずれも支持しない おそらく介入が優れている ● 介入が優れている  さまざま 分からない	望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「わずか」であった。PICO 設定の段階において、死亡率や ICU 滞在日数、人工呼吸期間に重み付けをしたことから、全体的には介入が優位と判断し、「介入が優れている」とした。	

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
比較対照の費用対効果がよい 比較対照の費用対効果がおそらくよい 介入も比較対照もいずれも支持しない 介入の費用対効果がおそらくよい 介入の費用対効果がよい	介入にあたり費用対効果について検証した研究はなかった。	

さまざま		
● 採用研究なし		

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
大きな増加 中等度の増加 ● 無視できるほどの増加や減少 中等度の減少 大きな減少  さまざま  分からない	<p>現時点では多くの介入が入院時食事療養費に包含された費用の中で行われるものであり、介入によって患者が新たに自己負担する費用はない。プレバイオティクス含有の経腸栄養剤は一般的な経腸栄養剤と比較して費用増加がみられること、プレバイオティクス投与により追加費用がかかることから、医療機関の負担は増加する可能性がある。また、プレバイオティクス含有の経腸栄養剤であれば、医療従事者の手間は変わらないが、プレバイオティクスを別に投与する場合は、医療従事者の手間が増える。しかし、それらの増加はICU全体で考えると無視できる増加と判断し、必要資源量は「無視できるほどの増加」とした。</p>	

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい ● はい  さまざま	<p>プレバイオティクスは、全ての医療機関で使用することは可能であり、ある特定機関に偏りが生じるとは考えにくく、妥当と判断した。</p>	

分からない		
-------	--	--

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい ● はい  さまざま 分からない	プレバイオティクス含有の経腸栄養剤やプレバイオティクス投与は、既に多くの医療機関で実施されており、実行可能性は高いと考える。	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし

価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
---------------	------------------	------------------------------	--------------	-----------

結論

推奨
----

重症患者において、プレバイオティクスを投与することを強く推奨する（強い推奨／中の確実性エビデンス：GRADE 1B）
正当性
重症患者に対するプレバイオティクス投与に関して、望ましい効果は望ましくない効果を上回り、そのエビデンスの確実性は「中」であり強い推奨とした。
サブグループに関する検討事項
なし
実施に関わる検討事項
プレバイオティクス投与における費用対効果は不明であり、患者と医療従事者の視点から容認性も様々であると考えられる。また、可溶性や不溶性など食物繊維によるアウトカムの差、長期予後に関する報告は少ない。よって、これらの推奨は今後のエビデンス集積により変更となる可能性が高い。
監視と評価
研究上の優先事項
以下の内容に関する検討が求められるだろう。 <ul style="list-style-type: none"><li>・プレバイオティクス投与における費用対効果に関する RCT</li><li>・プレバイオティクス投与における長期予後に関する RCT</li><li>・プレバイオティクスの種類によるアウトカム評価に関する RCT</li></ul>

---

備考 1. 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(4):301-5.2. Karakan T, Ergun M, Dogan I, et al. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol.* 2007;13(19):2733-7.3. Chittawatanarat K, Pokawinpudisun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2010;19(4):458-64.4. de Azevedo RP, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: a phase II randomized controlled trial. *Crit Care.* 2015;19(1):329.5. Schultz AA, Ashby-Hughes B, Taylor R, et al. Effects of pectin on diarrhea in critically ill tube-fed patients receiving antibiotics. *Am J Crit Care.* 2000;9(6):403-11.6. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(2):119-26.7. van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Kuiper MA, et al. Laxation of critically ill patients with lactulose or polyethylene glycol: a two-center randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2726-31.8. Xi F, Xu X, Tan S, et al. Efficacy and safety of pectin-supplemented enteral nutrition in intensive care: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017;26(5):798-803.9. Fazilaty Z, Chenari H, Shariatpanahi ZV. Effect of  $\beta$ -glucan on serum levels of IL-12, hs-CRP, and clinical outcomes in multiple-trauma patients: a prospective randomized study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(4):287-93.10. Akram Kooshki, Zaher Khazaei, AzamZarghi, et al. Prebiotic prophylaxis ofventilator-associatedpneumonia: A randomized clinical trial. *Biomedical Research and Therapy* 2018;5(5):2287-95.11. Dobb GJ, Towler SC. Diarrhoea during enteral feeding in the critically ill: a comparison of feeds with and without fibre. *Intensive Care Med.* 1990;16(4):252-5.12. Freedberg DE, Messina M, Lynch E, et al. Impact of Fiber-Based Enteral Nutrition on the Gut Microbiome of ICU Patients Receiving Broad-Spectrum Antibiotics: A Randomized Pilot Trial. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0135.13. Hart GK, Dobb GJ. Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988;12(5):465-8.14. Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1344-52.15. Majid HA, Cole J, Emery PW, et al. Additional oligofructose/inulin does not increase faecal bifidobacteria in critically ill patients receiving enteral nutrition: a randomised controlled trial. *Clin Nutr.* 2014;33(6):966-72.16. Yagmurdur H, Leblebici F. Enteral nutrition preference in critical care: fibre-enriched or fibre-free? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(4):740-6.17. Tuncay P, Arpacı F, Doganay M, et al. Use of standard enteral formula versus enteric formula with prebiotic content in nutrition therapy: A randomized controlled study among neuro-critical care patients. *Clin Nutr ESPEN.* 2018;25:26-36.

## 【CQ 2-7-2】

疑問: CQ 2-7-2. 重症患者における対照群と比較したプロバイオティクス

セッティング:

文献:

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	プロバイオティクス	対照群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

院内死亡率

6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	411/1643 (25.0%)	435/1664 (26.1%)	<b>RR 0.96</b> (0.85 to 1.07)	<b>10 fewer per 1,000</b> (から 39 fewer to 18 more)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大
---	---------	-------	-------	-------	-------	----	------------------	------------------	----------------------------------	---	-----------	----

ICU 滞在日数

9	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	1761	1773	-	<b>MD 2.43 より低</b> (4.18 より低 to 0.67 より低)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-----------------	-------	-------	----	------	------	---	--	-----------	----

人工呼吸期間

No. 研究の	研究デザイン	Certainty assessment					No. 患者の		効果		Certainty	重要性
		バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	プロバイオティクス	対照群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
7	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	深刻でない	深刻でない	なし	1713	1732	-	MD 0.78 より低 (1.76 より低 to 0.19 より高)	⊕⊕⊕○ 中	重大

#### 感染性合併症

13	ランダム化試験	深刻でない	深刻 <sup>c</sup>	深刻でない	深刻 <sup>d</sup>	なし	429/2130 (20.1%)	485/2142 (22.6%)	RR 0.68 (0.50 to 0.94)	72 fewer per 1,000 (から 113 fewer to 14 fewer)	⊕⊕○○ 低	重大
----	---------	-------	-----------------	-------	-----------------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	--	-----------	----

#### 有害事象

6	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>e</sup>	なし	939/1549 (60.6%)	934/1563 (59.8%)	RR 1.02 (0.85 to 1.24)	12 more per 1,000 (から 90 fewer to 143 more)	⊕⊕⊕○ 中	重大
---	---------	-------	-------	-------	-----------------	----	---------------------	---------------------	---------------------------	---	-----------	----

#### 身体機能評価

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	プロバイオティクス	対照群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		
1	ランダム化試験	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	104	103	-	MD 1より低 (7.96より低 to 5.96より高)	⊕⊕⊕⊕ 高	重大

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

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

【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-7-2. 重症患者において、プロバイオティクスを投与すべきか？
集団	成人（18歳以上）の重症患者
介入	プロバイオティクス
比較対照	標準栄養療法あるいはプラセボ投与
主要なアウトカム	死亡率/ICU 滞在日数/人工呼吸期間/感染性合併症/全ての有害事象
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	プロバイオティクスとは「十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物」と定義されており、乳酸菌属やビフィズス菌属などがその代表である。プロバイオティクス投与により消化管内の細菌叢に作用し、細菌叢の健常化を図りながら疾病の予防と改善を行うものであるが、重症患者に有効かどうかは一定の見解が得られていない。そのため、本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ ● おそらく、はい はい さまざま	プロバイオティクス投与により健全な腸内環境や腸内細菌叢の健常化を図ることで、腸管由来の炎症が軽減することが期待されているが、重症患者において、一定の見解が得られていないため、臨床現場での利用判断は様々である。	

分からない		
-------	--	--

基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
わずか ● 小さい 中 大きい  さまざま  分からない	<p>16 件の RCT (n=4430) を評価した。院内死亡率 (6RCT, n=3307) [1-6] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1,000 人あたり 10 人減少 (95%CI : 39 人減少~18 人増加) , ICU 滞在日数 (9RCT, n=3534) [1-5, 7-10] に関する効果推定値は有益効果として平均差 2.43 日短縮 (95%CI : 4.18 日短縮~0.67 日短縮) , 人工呼吸期間 (7RCT, n=3445) [2,4,5,10-13] に関する効果推定値は有益効果として平均差 0.78 日短縮 (1.76 日短縮~0.19 日延長) , 感染性合併症 (13RCT, n=4272) [2,4-8,10-16] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1,000 人あたり 72 人減少 (95%CI : 113 人減少~14 人減少) であった。</p>	<p>院内死亡率, ICU 滞在日数, 人工呼吸期間, 感染性合併症は介入が優位であったが, 統合の結果として得られた効果推定値はいずれも小さな差であり, 臨床上の望ましい効果は少ない可能性が考えられる。従って, 介入による望ましい効果は「小さい」とした。</p>

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
大きい 中	<p>7 件の RCT (n=3319) を評価した。            全ての有害事象 (6RCT, n=3112) [3.5.7,9,10,15] に関する</p>	<p>有害事象として下痢の報告がある。身体</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 小さい</li> <li>わずか</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>る効果推定値は有害効果としてリスク差 1000 人あたり 12 人増加 (95%CI: 90 人減少~143 人増加), 身体機能 (1RCT, n=207) [6]に関する効果推定値は有害効果として平均差 1 減少 (95%CI: 7.96 減少~5.96 増加) であった。</p>	<p>機能は 1RCT で EQ-5D-5L VAS を用いており, 効果推定値は減少の方が悪いアウトカムを示す。</p>
---	--	---

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>非常に弱い</li> <li>● 弱</li> <li>中</li> <li>強</li> <li>採用研究なし</li> </ul>	<p>今回採用したアウトカムの効果推定値の方向性は一致していない。そのため, 重要度が最も低いアウトカムの確実性を全体としては採用し, アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「弱」とした。</p>	<p>感染性合併症のエビデンスの確実性の「弱」を採用した。</p>

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>重要な不確実性またはばらつきあり</li> <li>重要な不確実性またはばらつきの可能性あり</li> </ul>	<p>各アウトカムにおける患者の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く, そのばらつきは少ないことが予想される。</p>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし</li> <li>重要な不確実性またはばらつきはなし</li> </ul>		
--	--	--

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>比較対照が優れている</li> <li>比較対照がおそらく優れている</li> <li>介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>● おそらく介入が優れている</li> <li>介入が優れている</li> <li>さまざま</li> <li>分からない</li> </ul>	<p>望ましい効果は「小さい」、望ましくない効果は「小さい」であった。ICU 滞在期間で有意な短縮や感染性合併症において有意な減少を認めていることから、「おそらく介入が優れている」とした。</p>	

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> <li>比較対照の費用対効果がよい</li> <li>比較対照の費用対効果がおそらくよい</li> <li>介入も比較対照もいずれも支持しない</li> <li>介入の費用対効果がおそらくよい</li> <li>い</li> </ul>	<p>介入にあたり費用対効果について検証した研究はなかった。</p>	

介入の費用対効果がよい  さまざま <input checked="" type="radio"/> 採用研究なし		
--	--	--

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
大きな増加 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 中等度の減少 大きな減少  さまざま  分からない	プロバイオティクスは、保険診療範囲内で行えるものがあり、介入によって患者が新たに自己負担する費用はなく、医療機関の負担は少ない。 以上により、必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」とした。	

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  さまざま	プロバイオティクスは全ての医療機関で使用することは可能であり、ある特定機関に偏りが生じるとは考えにくく、妥当と判断した。	

分からない		
-------	--	--

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  さまざま 分からない	プロバイオティクスの投与は、既に多くの医療機関で実施されており、実行可能性は高いと考える。	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究 なし

価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
			●	

結論

推奨
----

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

#### 正当性

重症患者に対するプロバイオティクス投与に関して、望ましい効果は望ましくない効果を上回る可能性が高いが、そのエビデンスの確実性は「低」であった。必要資源量や容認性の問題点を踏まえ総合的に判断し、条件付きの推奨とした。

#### サブグループに関する検討事項

なし

#### 実施に関わる検討事項

プロバイオティクス投与における費用対効果は不明である。また、長期予後に関する報告は少ない。プロバイオティクスの菌種差によるアウトカム評価の報告はされていない。よって、これらの推奨は今後のエビデンス集積により変更となる可能性が高い。

#### 監視と評価

#### 研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・プロバイオティクス投与における費用対効果に関する RCT
- ・プロバイオティクス投与における長期予後に関する RCT
- ・プロバイオティクスの菌種によるアウトカム評価に関する RCT

---

備考参考文献：1. Sharma B, Srivastava S, Singh N, et al. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(5):442-8.2. Zeng J, Wang CT, Zhang FS, et al. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):1018-28.3. Alberda C, Marcushamer S, Hewer T, et al. Feasibility of a Lactobacillus casei Drink in the Intensive Care Unit for Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and Clostridium difficile. *Nutrients*. 2018;10(5):539.4. Arpu dh MIchAel AnAndArAj, KIShore KuMAr pIchAMuthu, SAMuel GeorGe hAnSdAK, et al. A Randomised Controlled Trial of Lactobacillus in the Prevention of Ventilator Associated Pneumonia. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2019;13(8):OC21-4.5. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, et al. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(11):1024-1033.6. Litton E, Anstey M, Broadhurst D, et al. Early and sustained Lactobacillus plantarum probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). *Intensive Care Med*. 2021;47(3):307-315.7. Barraud D, Blard C, Hein F, et al. Probiotics in the critically ill patient: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2010;36(9):1540-7.8. Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study. *Crit Care*. 2011;15(6):R290.9. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Asghari R, et al. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutr Clin Pract*. 2019;34(1):156-162.10. Anand Prasoon, Ritu Singh, Ravi Anand, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Use of Probiotics in Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill ICU Patients. *J Card Crit Care*. 2022;6:108-113.11. TAMER HABIB, AMIRA B KASSEM, ISLAM AHMED. EARLY PROBIOTICS IN PREVENTING VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA AFTER MULTIPLE TRAUMA. *Asian J Pharm Clin Res*. 2020;13(10):83-5.12. Behrooz Nazari, Leila Amani, Loghman Ghaderi, et al. Effects of Probiotics on Prevalence of Ventilator-Associated Pneumonia in Multitrauma Patients: A Randomized Clinical Trial. *Trauma Monthly* 2020;25(6):262-8.13. Forestier C, Guelon D, Cluytens V, et al. Oralprobiotic and prevention of Pseudomonas aeruginosa infections: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(3):R69.14. Tsilika M, Thoma G, Aidoni Z, et al. A four-probiotic preparation for ventilator-associated pneumonia in multi-trauma patients: results of a randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(1):106471.15. Wang J, Ke H, Liu KX, et al. Effects of exogenous probiotics on the gut microbiota and clinical outcomes in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Ann Palliat Med*. 2021;10(2):1180-90.16. Tzikos G, Tsalkatidou D, Stavrou G, et al. A Four-Probiotic Regime to Reduce Surgical Site Infections in Multi-TraumaPatients. *Nutrients*. 2022;14(13):2620.

## 【CQ 2-7-3】

疑問: CQ 2-7-3. 重症患者における対照群と比較したシンバイオテイクス

セッティング:

文献:

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	シンバイオテイクス	対照群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

### 院内死亡率

6	ランダム化試験	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	75/307 (24.4%)	78/307 (25.4%)	RR 0.96 (0.74 to 1.25)	10 fewer per 1,000 (から 66 fewer to 64 more)	⊕⊕○○ 低	重大
---	---------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	----------------	----------------	------------------------	---	-----------	----

### ICU 滞在日数

12	ランダム化試験	深刻 <sup>c</sup>	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	深刻 <sup>e</sup>	なし	501	487	-	MD 0.07 より低 (0.87 より低 to 0.73 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
----	---------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	------------------------------------	--------------	----

### 人工呼吸期間

5	ランダム化試験	深刻 <sup>f</sup>	深刻 <sup>g</sup>	深刻でない	深刻 <sup>h</sup>	なし	255	245	-	MD 1.56 より低 (4.42 より低 to 1.31 より高)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	-----------------	----	-----	-----	---	------------------------------------	--------------	----

Certainty assessment							No. 患者の		効果		Certainty	重要性
No. 研究の	研究デザイン	バイアスのリスク	非一貫性	非直接性	不精確	その他の検討	シンバイオテイクス	対照群	相対 (95% CI)	絶対 (95% CI)		

### 感染性合併症

10	ランダム化試験	非常に深刻 <sup>i</sup>	深刻 <sup>j</sup>	深刻でない	深刻 <sup>k</sup>	なし	110/437 (25.2%)	184/421 (43.7%)	<b>RR 0.50</b> (0.34 to 0.73)	<b>219 fewer per 1,000</b> (から 288 fewer to 118 fewer)	⊕○○○ 非常に低	重大
----	---------	--------------------	-----------------	-------	-----------------	----	-----------------	-----------------	----------------------------------	---	--------------	----

### 有害事象

3	ランダム化試験	深刻 <sup>l</sup>	深刻 <sup>m</sup>	深刻でない	非常に深刻 <sup>n</sup>	なし	15/209 (7.2%)	19/207 (9.2%)	<b>RR 0.74</b> (0.28 to 1.99)	<b>24 fewer per 1,000</b> (から 66 fewer to 91 more)	⊕○○○ 非常に低	重大
---	---------	-----------------	-----------------	-------	--------------------	----	---------------	---------------	----------------------------------	---	--------------	----

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

## 説明

- Randomization process や Derivations from intended interventions で high risk のものが複数存在する
- OIS を満たしていない
- 全体にデータのばらつきがある
- I<sup>2</sup>=57%
- 信頼区間が 0 をまたいでいる
- Derivations from intended interventions が high risk
- 人工呼吸期間が短くなるもの、長くなるものが混在し、I<sup>2</sup>=77%と高い
- サンプルサイズが小さく OIS の基準を満たさない
- 全体にデータのばらつきがある

j. I2=82%

k. 信頼区間が0をまたいでいる

l. 全体にデータのばらつきがある

m. I2=68%

n. 信頼区間が0をまたいでいる



【RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ:	CQ 2-7-3. 重症患者において、シンバイオティクスを投与すべきか？
集団	成人（18歳以上）の重症患者
介入	シンバイオティクス
比較対照	標準栄養療法あるいはプラセボ投与
主要なアウトカム	死亡率/ICU 滞在日数/人工呼吸期間/感染性合併症/全ての有害事象
セッティング	ICU
視点	個人の視点
背景	<p>プレバイオティクスは、消化できない食物成分であり、選択的に結腸内の単一または限られた数の細菌の成長あるいは活動を刺激することにより宿主に有益な効果を与える物質を指し、非消化性オリゴ糖(フルクトオリゴ糖, キシロオリゴ糖, ガラクトオリゴ糖, ラクトスクロース等), 水溶性食物繊維 (難消化性デキストリン, ポリデキストロース, イヌリン等) が代表である。プロバイオティクスとは「十分量を摂取したときに宿主に有益な効果を与える生きた微生物」と定義されており, 乳酸菌属やビフィズス菌属などがその代表である。プレバイオティクスとプロバイオティクス両者を併用することで一定の効果を期待するのがシンバイオティクスである。シンバイオティクス製剤に期待される効果は, 消化管内の細菌叢を改善し, 宿主に有益な作用をもたらさう有用な微生物によるものと, それらの増殖促進物質を摂取, もしくは投与することで, それが消化管内の細菌叢に作用し, 細菌叢の健常化を図りながら疾病の予防と改善を行うというものである。しかし, 重症患者にシンバイオティックスが有効かどうかは一定の見解が得られてない。以上により, 重症患者に対して, シンバイオティックスの介入を行うことの有用性について検討する臨床的意義は大きく, 本ガイドラインにおいて扱うべき重要な臨床課題であると判断した。</p>
利益相反	なし

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ ● おそらく、はい はい  さまざま 分からない	シンバイオティクス投与により健全な腸内環境や腸内細菌叢の健常化を図ることで、腸管由来の炎症が軽減することが期待されているが、重症患者において、一定の見解が得られていないため、臨床現場での利用判断は様々である。	
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
わずか 小さい ● 中 大きい  さまざま	12 件の RCT (n=1001) を評価した。院内死亡率 (6RCT, n=614) [1-6] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1,000 人あたり 10 人減少 (95%CI : 66 人減少~64 人増加) , ICU 滞在日数 (12RCT, n=988) [1-12] に関する効果推定値は有益効果として平均差 0.07 日短縮 (95%CI : 0.87 日短縮~0.73 日延長) , 人工呼吸期間 (5RCT,	院内死亡率, ICU 滞在日数, 人工呼吸期間は介入が優位であった。従って, 介入に

<p>分からない</p>	<p>n=500) [2,6-8,12] に関する効果推定値は有益効果として平均差 1.56 日短縮 (4.42 日短縮~1.31 日延長), 感染性合併症 (10RCT, n=858) [1-4,7-12] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1,000 人あたり 219 人減少 (95%CI: 288 人減少~118 人減少), 全ての有害事象 (3RCT, n=416) [2,6,8] に関する効果推定値は有益効果としてリスク差 1000 人あたり 24 人減少 (95%CI: 66 人減少~91 人増加) であった。</p>	<p>よる望ましい効果は「中」とした。</p>
--------------	---	-------------------------

基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>大きい</p> <p>中</p> <p>小さい</p> <p>● わずか</p> <p>さまざま</p>	<p>害について報告した RCT はなかった。</p>	<p>有害事象として下痢の報告があるが、シンバイオティクスで減少傾向にあった。それ以外の有害事象に関しては報告がな</p>

分からない		く、望ましくない効果は「わずか」とした。
-------	--	----------------------

基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 中 強  採用研究なし	今回採用したアウトカムの効果推定値の方向性は一致している。そのため、重要度が最も高いアウトカムの確実性を全体としては採用し、アウトカム全体にわたるエビデンスの確実性は「弱」とした。	エビデンスの質の中で最も高いグレードである「弱」を採用とした。

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
重要な不確実性またはばらつきあり 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし 重要な不確実性またはばらつきはなし	各アウトカムにおける患者の価値観に関するデータはない。一般的に死亡アウトカムに対して置く相対的価値は高く、そのばらつきは少ないことが予想される。	

基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>比較対照が優れている</p> <p>比較対照がおそらく優れている</p> <p>介入も比較対照もいずれも支持しない</p> <p>おそらく介入が優れている</p> <p>● 介入が優れている</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>望ましい効果は「中」、望ましくない効果は「わずか」であり、「介入が優れている」とした。</p>	

基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>比較対照の費用対効果がよい</p> <p>比較対照の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入も比較対照もいずれも支持しない</p> <p>介入の費用対効果がおそらくよい</p> <p>介入の費用対効果がよい</p> <p>さまざま</p> <p>● 採用研究なし</p>	<p>介入にあたり費用対効果について検証した研究はなかった。</p>	

基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>大きな増加 中等度の増加</p> <p>● 無視できるほどの増加や減少</p> <p>中等度の減少 大きな減少</p> <p>さまざま</p> <p>分からない</p>	<p>現時点ではプレバイオティクスによる介入は、入院時食事療養費に包含された費用の中で行われるものであり、介入によって患者が新たに自己負担する費用はない。プレバイオティクス含有の経腸栄養剤は一般的な経腸栄養剤と比較して費用増加がみられること、プレバイオティクス投与により追加費用がかかることから、医療機関の負担は増加する可能性がある。また、プレバイオティクス含有の経腸栄養剤であれば、医療従事者の手間は変わらないが、プレバイオティクスを別に投与する場合は、医療従事者の手間が増える。しかし、それらの増加はICU全体で考えると無視できる増加と判断できる。</p> <p>プロバイオティクスは、保険診療範囲内で行えるものがあり、介入によって患者が新たに自己負担する費用はなく、医療機関の負担は少ない。</p> <p>以上により、必要資源量は「無視できるほどの増加や減少」とした。</p>	

基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい</p> <p>● はい</p> <p>さまざま</p>	<p>シンバイオティクスは全ての医療機関で使用することは可能であり、ある特定機関に偏りが生じるとは考えにくく、妥当と判断した。</p>	

分からない		
-------	--	--

基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か?

判断	リサーチエビデンス	追加的考察
いいえ おそらく、いいえ おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい  さまざま 分からない	シンバイオティクスの投与は、既に多くの医療機関で実施されており、「はい」とした。	

判断の要約

	判断						
問題	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない

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

### 推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
---------------	------------------	------------------------------	--------------	-----------

				●
--	--	--	--	---

結論

推奨

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

正当性

重症患者に対するシンバイオティクス投与に関して、望ましい効果は望ましくない効果を上回り、そのエビデンスの確実性は「弱」であり強い推奨とした。

サブグループに関する検討事項

なし

実施に関わる検討事項

シンバイオティクス投与における費用対効果は不明である。また、長期予後に関する報告は少ない。プレバイオティクスやプロバイオティクスの種類によるアウトカムの違いはエビデンスが更に少ない。よって、これらの推奨は今後のエビデンス集積により変更となる可能性が高い。

監視と評価

研究上の優先事項

以下の内容に関する検討が求められるだろう。

- ・シンバイオティクス投与における費用対効果に関する RCT
- ・シンバイオティクス投与における長期予後に関する RCT
- ・プレバイオティクスやプロバイオティクスの種類によるアウトカムの差に関する RCT

備考参考文献：1. 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(4):467-75.2. Knight DJ, Gardiner D, Banks A, et al. Effect of synbiotic therapy on the incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):854-61.3. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study. *Am J Surg.* 2011;201(4):498-502.4. Shimizu K, Yamada T, Ogura H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2018;22(1):239.5. Seifi N, Rezvani R, Sedaghat A, et al. The effects of synbiotic supplementation on enteral feeding tolerance, protein homeostasis, and muscle wasting of critically ill adult patients: a randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):846.6. Dehghani MH, Saghafi F, Bordbari Z, et al. Investigating the effect of oral synbiotic on enteral feeding tolerance in critically ill patients: A double-blinded controlled clinical trial of gut microbiota. *Nutr Clin Pract.* 2023;38(2):402-410.7. Kataoka Y, Kano T, Asahara T, et al. Synbiotics reduce infectious complications by improving the intestinal milieu and enhancing the immune function in critically ill emergency surgical patients. *The KITASATO Medical Journal* 2013;43:17-258.8. Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, et al. Benefits of a synbiotic formula (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled trial. *World J Surg.* 2006;30(10):1848-55.9. Mallick S, Kathirvel M, Nair K, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial analyzing the effect of synbiotics on infectious complications following living donor liver transplant-PREPRO trial. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29(12):1264-73.10. Rammohan A, Sathyanesan J, Rajendran K, et al. Synbiotics in Surgery for Chronic Pancreatitis: Are They Truly Effective? A Single-blind Prospective Randomized Control Trial. *Ann Surg.* 2015;262(1):31-7.11. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74(1):123-7.12. Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al. Synbiotics, prebiotics, glutamine, or peptide in early enteral nutrition: a randomized study in trauma patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31(2):119-26.

## 【CQ2-8】

重症患者において、ビタミンB1の静脈投与をすべきか？

文献: . vitamine B1 for critical care. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

確実性の評価							結果の要約				
参加者 (研究) フォローアップ	バイアス のリスク	非一貫性	非直接性	不精確	出版バイアス	全体的なエビ デンスの確実 性	研究のイベント発生率 (%)		相対効果 (95% CI)	予想される絶対効果	
							ビタミンB1 なし	ビタミンB1 あり		リスク ビタミンB1な し	リスク差 ビタミンB1あ り

### 死亡率（院内または退院後最長観察期間）

2866 (25 RCT)	深刻 <sup>a</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻 <sup>b</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	467/1444 (32.3%)	421/1422 (29.6%)	<b>RR 0.89</b> (0.75~1.06)	1,000人あたり 323人	<b>1,000人あたり 36人減少</b> (81人減少~ 19人増加)
------------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	---------------------	---------------------	-------------------------------	-------------------	---

### ICU在室日数

2184 (15 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	1093	1091	-		<b>平均0.4日延長</b> (0.01日延長~ 0.79日延長)
------------------	-------	-------	-------	-------	----	-----------	------	------	---	--	--

### 感染発症率

410 (4 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>c</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	31/205 (15.1%)	23/205 (11.2%)	<b>RR 0.70</b> (0.33~1.47)	1,000人あたり 151人	<b>1,000人あたり 45人減少</b> (101件減少~ 71件増加)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-------------------	-------------------	-------------------------------	-------------------	--

### 人工呼吸器使用日数

801 (8 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕⊕ 高	403	398	-		<b>平均0.02日延長</b> (0.13日短縮~ 0.18日延長)
----------------	-------	-------	-------	-------	----	-----------	-----	-----	---	--	---

### Short Form Health Survey (SF-36/8)

## 重症患者において、ビタミン B1 の静脈投与をすべきか？

文献: . vitamine B1 for critical care. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

確実性の評価							結果の要約				
66 (1 RCT)	深刻 <sup>d</sup>	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>e</sup>	なし	⊕○○○ 非常に低	30	36	-		平均 3.8 点低い (8.09 点低い～ 0.49 点高い)

### SOFA スコア (最終記録時)

1316 (14 RCT)	深刻 <sup>f</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される <sup>g</sup>	⊕⊕○○ 低	659	657	-		平均 1.16 点低い (1.78 点低い～ 0.53 点低い)
------------------	-----------------	-------	-------	-------	-----------------------------	-----------	-----	-----	---	--	--

### SOFA スコア (変化量)

1550 (11 RCT)	深刻 <sup>h</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される <sup>g</sup>	⊕⊕○○ 低	776	774	-		平均 0.16 点高い (0.51 点低い～ 0.82 点高い)
------------------	-----------------	-------	-------	-------	-----------------------------	-----------	-----	-----	---	--	--

### せん妄

319 (3 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>i</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	46/157 (29.3%)	37/162 (22.8%)	<b>RR 0.77</b> (0.55～1.09)	1,000 人あたり 293 人	<b>1,000 人あたり 67 人減少</b> (132 件減少～ 26 件増加)
----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	-------------------	-------------------	-------------------------------	---------------------	--

### 全有害事象 (複数ある場合は最も頻度が高いもの)

1951 (13 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 <sup>j</sup>	なし	⊕⊕○○ 低	27/977 (2.8%)	73/974 (7.5%)	<b>RR 2.40</b> (0.91～6.34)	1,000 人あたり 28 人	<b>1,000 人あたり 39 人増加</b> (2 件減少～ 148 件増加)
------------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	---------------	---------------	-------------------------------	--------------------	---

### 血管収縮薬投与期間を含むショックの期間 (単位: 時間)

## 重症患者において、ビタミン B1 の静脈投与をすべきか？

文献: . vitamine B1 for critical care. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

確実性の評価							結果の要約					
906 (10 RCT)	深刻 <sup>k</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される*	⊕⊕○○ 低	455	451	-			平均 11.43 時間 短縮 (20.16 時間短縮 ~2.69 時間短縮)

### 血中乳酸値 (mmol/L)

826 (10 RCT)	深刻 <sup>l</sup>	深刻でない	深刻でない	深刻でない	出版バイアスが強く示唆される*	⊕⊕○○ 低	414	412	-			平均 0.19mmol/L 減少 (0.35mmol/L 減少~ 0.03mmol/L 減少)
-----------------	-----------------	-------	-------	-------	-----------------	-----------	-----	-----	---	--	--	--