

CQ3

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

文献: . High protein for critically ill children. 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 Standard protein intake	あり High- protein intake		リスク Standard protein intake	リスク差 High- protein intake

Hospital mortality

121 (2 RCT)	深刻 ^a	非常に深刻 ^b	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	10/61 (16.4%)	9/60 (15.0%)	RR 0.90 (0.41 to 1.98)	164 per 1,000	16 fewer per 1,000 (から 97 fewer to 161 more)
----------------	-----------------	--------------------	-------	--------------------	----	--------------	------------------	-----------------	----------------------------------	------------------	---

PICU length of stay

118 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	51	67	-	平均値 PICU length of stay だった 0	MD 0.95 より 高 (1.87 より低 to 3.77 より高)
----------------	-----------------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	----	----	---	--	---

Duration of mechanical ventilation

118 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	51	67	-	平均値 duration of mechanical ventilation だった 0	MD 1.3 より低 (3.95 より低 to 1.35 より高)
----------------	-----------------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	----	----	---	---	--

Diarrhea

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

文献: . High protein for critically ill children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
66 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	4/23 (17.4%)	14/43 (32.6%)	RR 1.38 (0.59 to 3.20)	174 per 1,000	66 more per 1,000 (から 71 fewer to 383 more)

Infection complications

66 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^c	なし	⊕○○○ 非常に低	3/23 (13.0%)	8/43 (18.6%)	RR 1.06 (0.36 to 3.13)	130 per 1,000	8 more per 1,000 (から 83 fewer to 278 more)
---------------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	------------------	---

Changes in muscle mass

38 (1 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^e	なし	⊕⊕○○ 低	11	27	-	平均値 changes in muscle mass だっ た 0	MD 0.2 より低 (1.15 より低 to 0.75 より高)
---------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	----	----	---	--	--

Hyperproteinemia

41 (1 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻でない	なし	⊕⊕⊕○ 中	0/21 (0.0%)	0/20 (0.0%)	推定不可	0 per 1,000	
---------------	-----------------	-------	-------	-------	----	-----------	----------------	----------------	------	-------------	--

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- It is derived from the Moderate risk of bias study.
- Heterogeneity is very great.
- Sample size is small and confidence interval straddles the Minimally Important Difference.
- Heterogeneity is great.
- Sample size is small and confidence interval exceeds Null value.

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

疑問									
----	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

集団	正期産新生児～18歳未満の小児重症患者
----	---------------------

介入	標準よりも多いタンパク投与量 (>2.0 g/kg/day)
----	--------------------------------

比較対照	標準のタンパク投与量 (1.0~2.0 g/kg/day)
------	-------------------------------

主要なアウトカム	死亡率、ICU滞在期間、人工呼吸期間、退院時または退院後1年までの身体機能評価、入院期間中または退院後の筋肉量変化、すべての有害事象、感染症合併症
----------	---

セッティング	ICU患者

視点	個人

背景	小児のタンパク質の推奨投与量は年齢によって幅がある。WHOの推奨量では生後1か月で1.77 g/kg/day、1歳で1.14 g/kg/day、5歳で0.85 g/kg/day、10歳で0.91g/kg/dayとされており、日本人の食事摂取基準（厚生労働省）の推奨量では生後0～5か月で10 g/day、1～2歳で20 g/day、3～5歳で25 g/day、10～11歳で50 g/dayとされている。それらを受けて本邦のICUに入室する小児重症患者に対しては、タンパク質の標準投与量として1.0～2.0 g/kg/dayが広く用いられている。 小児重症患者に対して、タンパク質の投与量を標準よりも多くすることが患者転帰を改善させるのか明らかではない。小児では成長にもタンパク質が必要であり、タンパク質の投与量を標準よりも多くする研究が行われている。成人のデータをそのまま引用することは難しく、本CQは重要課題である。
----	--

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				
☐ 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	小児では成長にもタンパク質が必要であり、タンパク質の投与量を標準よりも多くする研究が行われている。成人のデータをそのまま引用することは難しく、本CQは重要課題である。								
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 ☐ 分からない	全体で4件のRCT（n=202）を評価した。死亡率のアウトカム（2件のRCT: n=121）に対する効果推定値は1000人当たり16人減少（95%CI: 97人減少～161人増加）、人工呼吸期間のアウトカム（2件のRCT: n=118）に対する効果推定値は1.3日減少（95%CI: 3.95日減少～1.35日増加）であった。従って望ましい効果は「小さい」と判断した。								
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	全体で4件のRCT（n=202）を評価した。ICU滞在日数のアウトカム（2件のRCT: n=118）に対する効果推定値は0.95日増加（95%CI: 1.87日減少～3.77日増加）、下痢のアウトカム（2件のRCT: n=66）に対する効果推定値は1000人あたり66人増加（95%CI: 71人減少～383人増加）、感染合併症のアウトカム（2件のRCT: n=66）に対する効果推定値は1000人あたり8人増加（95%CI: 83人減少～278人増加）、筋肉量変化（上腕の周囲長）のアウトカム（1件のRCT: n=38）に対する効果推定値は0.2 cm減少（95%CI: 1.15 cm減少～0.75 cm増加）、高タンパク血症のアウトカム（1件のRCT: n=41）については介入と比較対象ともに発生がなかった。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
☒ 非常に弱い	今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「小さい」、望ましくない効果が「小さい」であり、方向性が一致せず拮抗していた。よって一番低いアウトカムの確実性を全体として採用し、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。	
☐ 弱		
☐ 中		
☐ 強		
☐ 採用研究なし		
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	今回採用された各アウトカムにおいて患者や家族の価値観に関するデータはない。他のCQと共通のアウトカムについては小児重症患者のアウトカムとしても価値が高くばらつきはないと考えられる。筋肉量変化と高タンパク血症のアウトカムについては本CQ独自のアウトカムであるが、ばらつきは少ないと考えられる。	
☐ 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		
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	今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「小さい」、望ましくない効果が「小さい」であり、方向性が一致せず拮抗していた。従って効果のバランスは「介入も比較対象もいずれも支持しない」とした。	
☐ 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		
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	費用対効果に関する検討を行っている研究が存在しないため、「採用研究なし」とした。	
☐ 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		

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
☐ 大きな増加	介入ではタンパク製剤等の必要資源量が増加するものの軽微なものであるため、「無視できるほどの増加や減少」とした。	
☐ 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		
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	タンパク投与量の増量に関して、患者や家族の容認性に関するデータはない。タンパク投与量の変更のみでありコストの負担もわずかなことから、容認性は「はい」とした。	
☐ おそらく、いいえ		
☐ おそらく、はい		
☒ はい		
☐ さまざま		
☐ 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	小児用のタンパク製剤（強化母乳製剤など）がすべての施設で容易に入手できるわけではないことを鑑み、「おそらく、はい」とした。	
☐ おそらく、いいえ		
☒ おそらく、はい		
☐ はい		
☐ さまざま		
☐ 分からない		

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 小児重症患者において、標準よりも多いタンパク質量 (>2.0 g/kg/day) を投与しないことを弱く推奨する。（弱い非推奨／非常に低の確実性のエビデンス：GRADE 2D）
正当性 タンパク投与量の増量に関して、望ましい効果、望ましくない効果ともに「小さい」であり、方向性が一致せず拮抗していた。効果のバランスは「介入も比較対照もいずれも支持しない」であり、そのエビデンスの確実性も「非常に弱い」であった。それらを総合的に判断し、通常よりもタンパク投与量を増量する根拠に乏しく条件付きの非推奨とした。
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 患者や家族の容認性は問題なく、タンパク投与量の増量に伴いタンパク製剤等の必要資源量が増加するが軽微なものと考えられる。小児用のタンパク製剤（強化母乳製剤など）がすべての施設で容易に入手できるわけではない。背景に記載の通り、小児のタンパク質の推奨投与量は年齢によって幅がある。本CQで検討した4件のRCTに含まれた患者の月齢の中央値や平均値はいずれも12か月以下であった。
監視と評価 なし
研究上の優先事項 この分野に関しては、以下の内容に関する検討が必要と考えられる。 ・小児重症患者におけるタンパク投与量の増量に伴う益と害に関する大規模な質の高いRCT ・小児重症患者におけるタンパク投与量の増量に伴う費用対効果に関するRCT
備考

CQ4

小児重症患者に対して治療開始後 48 時間以内に経腸栄養を開始するか？

Bibliography: . [early EN] for [health problem]. 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	
							With late EN	With early EN		リスク late EN	リスク 差 early EN

ICU stay

30 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	出版バイアスが 強く示唆される	⊕○○○ 非常に低	15	15	-	平均値 ICU stay だった 0	MD 49.68 より低 (97.7 より低 to 1.66 より低)
---------------	-------	-------	-------	-------	--------------------	--------------	----	----	---	---------------------------------	--

Adverse events

30 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻	出版バイアスが 強く示唆される	⊕○○○ 非常に低	0/15 (0.0%)	0/15 (0.0%)	推定不可	0 per 1,000	
---------------	-------	-------	-------	-------	--------------------	--------------	----------------	----------------	------	-------------	--

CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

【RC-7 EtDフレームワーク（Clinical recommendation: Individual perspective）】									
疑問									
CQ：	小児重症患者に対して治療開始後48時間以内に経腸栄養を開始するか？								
集団	正期産新生児～18歳未満の小児重症患者								
介入	重症病態への治療開始後48時間以内の経腸栄養開始								
比較対照	48時間以降の経腸栄養開始								
主要なアウトカム	死亡率(院内死亡以上で最長のもの)、ICU滞在期間、人工呼吸期間、感染性合併症、退院時または以降退院後1年までの身体機能評価(ADL、QOL含む) (BI、FIM、筋力〔握力、MRC-sum score〕、SPPB、6分間歩行距離、SF-36/8,EQ5D5L)、入院期間中または退院後の筋肉量変化(身体計測法、エコー、CT、体組成計を用いた評価)、すべての有害事象(壊死性腸炎、嘔吐、下痢)								
セッティング	ICU患者								
視点	個人								
背景	小児期の重症病態の治療時において、経腸栄養を始めることは、エネルギー収支を改善するだけでなく、腸管粘膜への保護作用やそれによる免疫系への影響からも重要な可能性があるが、その開始タイミングに関しては定まったものはない。できるだけ早期の開始が有利と考えられるが、一方で下痢や便秘、壊死性腸炎などの消化器系合併症や、誤嚥による肺炎などのリスクも指摘されている。このような有効性と安全性のバランスを考慮し、過去に48時間以内を早期として検討した研究が多いことから、小児重症患者への治療開始から48時間以内の早期に開始するかそれ以降の開始とするかは重要な臨床的課題である。								
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	小児期の重症病態の治療時において、経腸栄養を始めることは、エネルギー収支を改善するだけでなく、腸管粘膜への保護作用やそれによる免疫系への影響からも重要な可能性があるが、その開始タイミングに関しては定まったものはない。したがって、このような有効性と安全性のバランスを考慮し、小児重症患者への治療開始から48時間以内の早期に経腸栄養を開始するかそれ以降の開始とするかは重要な臨床的課題である。	
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	システマティックレビューの結果、1件のRCTが採用され、評価を行った。益のアウトカムとして、ICU滞在期間（1RCT: n=30）に対する効果推定値は平均2.07日短い（95%CI：4.07日短い～0.07日短い）という結果になった。死亡率、人工呼吸期間、退院時または以降退院後1年までの身体機能評価、入院期間中または退院後の筋肉量変化については報告がなかった。ICU滞在期間の点推定値より、予想される望ましい効果は「小さい」と判断した。	
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	システマティックレビューの結果、1件のRCTが採用され、評価を行った。害のアウトカムとして、すべての有害事象（壊死性腸炎、嘔吐、下痢）（1RCT: n=30）は両群で0例であり、メタ解析を行うことができなかった。感染性合併症は報告がなかった。したがって、予想される望ましくない効果は「わずか」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
☒ 非常に弱い	望ましい効果の結果は、ICU滞在期間で平均2.07日減少した。エビデンスの確実性は「非常に弱い」であった。一方望ましくない効果の結果は、すべての有害事象(壊死性腸炎、嘔吐、下痢)で両群ともに0例であり、メタ解析を行うことができなかった。エビデンスの確実性は「非常に弱い」であった。以上より、方向性が一致せず拮抗していた。よって、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」と判断した。	
☐ 弱		
☐ 中		
☐ 強		
☐ 採用研究なし		
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	ICU滞在期間は一般的に重大なアウトカムであり、これに対する価値観の重要な不確実性、またはばらつきはおそらくないと考えられた。	
☐ 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		
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	望ましい効果の結果は、ICU滞在日数で平均2.07日減少し、その効果は「小さい」であった。一方、望ましくない効果の結果は、すべての有害事象(壊死性腸炎、嘔吐、下痢)で両群ともに0例であり、その効果は「わずか」であった。以上より、望ましい効果と望ましくない効果のバランスは、「おそらく介入が優れている」と判断した。	
☐ 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		
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	費用対効果に関する検討を行っている研究が存在しないため、「採用研究なし」とした。	
☐ 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		

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			
☐	大きな増加	一般に経腸栄養剤や人工乳は安価であり、48時間以内に経腸栄養を開始することは、48時間以降に開始する場合に比べて静脈栄養の開始を避ける、あるいは遅らせることができる。コストを削減できる可能性がある。本介入によるコストの軽減の程度は「無視できるほどの増加や減少」と判断した。							
☐	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								
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	本介入は患者・家族の個人の視点から許容できらうと考えられ、また、医療者の労力もわずかであることから、「はい」と判断した。							
☐	おそらく、いいえ								
☐	おそらく、はい								
☒	はい								
☐	さまざま								
☐	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	本介入はどの病院においても可能と考えられるため、「はい」と判断した。							
☐	おそらく、いいえ								
☐	おそらく、はい								
☒	はい								
☐	さまざま								
☐	分からない								

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
小児重症患者に対して治療開始後48時間以内に経腸栄養を開始することを弱く推奨する（弱い推奨／非常に低の確実性のエビデンス：GRADE 2D）
正当性
該当するRCTは1件のみで、報告されているアウトカムは、望ましい効果としてはICU滞在期間1つのみで、望ましくない効果はすべての有害事象（壊死性腸炎、嘔吐、下痢）1つのみであった。48時間以内の経腸栄養開始に関して、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「非常に弱い」であった。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。
サブグループに関する検討事項
さらなるRCTが発表されれば、先天性心疾患患者のサブグループ解析などの可能性がある。
実施に関わる検討事項
該当するRCTは1件のみであり、本CQの推奨は今後のエビデンス集積により変更となる可能性がある。
監視と評価
なし。
研究上の優先事項
採用された研究数が1件のみで患者数も少なく、今後、大規模で質の高い研究結果の報告が待たれる。
参考文献
1. Alra R, Vohra R, Negi M, Joshi R, Aggarwal N, Aggarwal M, Raja J. Feasibility of initiating early enteral nutrition after congenital heart surgery in neonates and infants. Clin Nutr ESPEN. 2018 Jun;25:100-102.

CQ6

小児重症患者の経腸栄養において、経胃投与よりも幽門後投与をすべきか

文献: Postpyloric feeding versus Gastric feeding for Critically ill pediatric 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 Gastric feeding	あり Postpyloric feeding		リスク Gastric feeding	リスク差 Postpyloric feeding

死亡率

102 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^{a,b}	なし	⊕⊕○○ 低	4/52 (7.7%)	7/50 (14.0%)	RR 1.80 (0.57 to 5.71)	77 per 1,000	62 more per 1,000 (から 33 fewer to 362 more)
----------------	-------	-------	-------	----------------------	----	-----------	----------------	-----------------	----------------------------------	-----------------	--

入院期間

142 (3 RCT)	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕⊕○○ 低	72	70	-	平均値 hospital LOS だった 0	MD 2.9 より高 (5.46 より低 to 11.25 より 高)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	----	----	---	--	---

人工呼吸期間

102 (2 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕⊕⊕○ 中	52	50	-	平均値 DOV だった 0	MD 6 より高 (0.4 より低 to 12.4 より高)
----------------	-------	-------	-------	-----------------	----	-----------	----	----	---	-------------------------	---

人工呼吸器関連肺炎

小児重症患者の経腸栄養において、経胃投与よりも幽門後投与をすべきか

文献: Postpyloric feeding versus Gastric feeding for Critically ill pediatric patients. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
40 (1 RCT)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 a,b	なし	⊕⊕○○ 低	4/20 (20.0%)	2/20 (10.0%)	RR 0.50 (0.10 to 2.43)	200 per 1,000	100 fewer per 1,000 (から 180 fewer to 286 more)

誤嚥

106 (2 RCT)	深刻 ^c	深刻でない	深刻 ^d	非常に深刻 a,b	なし	⊕○○○ 非常に低	19/59 (32.2%)	22/47 (46.8%)	RR 1.75 (0.32 to 9.49)	322 per 1,000	242 more per 1,000 (から 219 fewer to 1,000 more)
----------------	-----------------	-------	-----------------	--------------	----	--------------	------------------	------------------	----------------------------------	------------------	---

嘔吐

102 (2 RCT)	深刻 ^c	深刻 ^e	深刻でない	非常に深刻 a,b	なし	⊕○○○ 非常に低	16/52 (30.8%)	11/50 (22.0%)	RR 0.53 (0.08 to 3.35)	308 per 1,000	145 fewer per 1,000 (から 283 fewer to 723 more)
----------------	-----------------	-----------------	-------	--------------	----	--------------	------------------	------------------	----------------------------------	------------------	--

経腸栄養開始

44 (1 RCT)	深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	深刻 ^a	なし	⊕⊕○○ 低	27	17	-	平均値 time to feed だ った 0	MD 18 より高 (15.31 より高 to 20.69 より 高)
---------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	----	----	---	--------------------------------------	---

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- a. low sample size
- b. No significant difference between both group
- c. High in Overall assessment of Bias Rsk
- d. Reported surrogate outcome
- e. Different directions and highly heterogeneous



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

疑問

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

集団 正期産新生児～18歳未満の小児で、経腸栄養を行っている小児重症患者

介入 幽門後からの経腸栄養

比較対照 胃からの経腸栄養

主要なアウトカム 死亡率、入院期間、人工呼吸期間、人工呼吸器関連肺炎、誤嚥、嘔吐、経腸栄養開始までの時間

セッティング ICU患者

視点 個人

背景

小児重症患者においては、早期経腸栄養の益が期待される一方、胃蠕動障害が高率に存在し、経胃投与では十分な投与量を確保できない可能性、嘔吐や不顕性誤嚥の増加により肺炎を引き起こす可能性がある。幽門後投与によりそれらの問題の改善が期待されるが、胃をバイパスすることによる消化管不耐の悪化や一部の栄養素（ビタミンB12、微量元素、等）の吸収不全、また、十二指腸チューブ留置という追加手技に伴う合併症や手技の困難さによる経腸栄養開始の遅延が懸念され、経胃投与に対する優位性は明らかではない。

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	小児重症患者において、胃蠕動障害のため経胃投与では十分な投与量を確保できない場合や、嘔吐や不顕性誤嚥に対して、経腸栄養剤の幽門後投与は有効と考えられている。一方で、挿入手技の習熟度や挿入方法により経腸栄養の開始が遅れる可能性がある。よって幽門後からの経腸栄養投与を行うことの益と害を明らかにすることは臨床上重要な問題である。	
☐ 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
☐ わずか ☒ 小さい ☐ 中 ☐ 大きい	全体で4件のRCT(n=198)を評価した。人工呼吸器関連肺炎(1件のRCT: n=40)に対する効果推定値は1000人あたり100人減少した(95%CI: 180人減少～286人増加)。嘔吐(2件のRCT: n=102)に対する効果推定値は1000人あたり145人減少した(95%CI: 283人減少～723人増加)。ただし、全体のnが少なく、95%CIの幅が広い。ため、総合的に判断して望ましい効果は「小さい」とした。	
☐ さまざま ☐ 分からない		
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	人工呼吸期間(2件のRCT: n=102)に対する効果推定値は平均値差6日延長した(95%CI: 0.4日短縮～12.4日延長)。入院期間(3件のRCT: n=142)に対する効果推定値は平均値差2.9日延長した(95%CI: 5.46日短縮～11.25日延長)。経腸栄養開始(1件のRCT: n=44)に対する効果推定値は平均値差18時間延長した(95%CI: 15.31時間延長～20.69時間延長)。死亡率(2件のRCT: n=102)に対する効果推定値は1000人あたり62人増加した(95%CI: 33人減少～362人増加)。誤嚥(2件のRCT: n=106)に対する効果推定値は1000人あたり242人増加した(95%CI: 219人減少～1000人増加)。ただし、全体のnが少なく、経腸栄養開始時間以外の95%CIの幅が広い。ため、総合的に判断して望ましくない効果は「小さい」とした。	
☐ さまざま ☐ 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	各アウトカムの効果推定値の方向性は一定ではなく、一貫性に欠ける。よって一番低いアウトカムの確実性を全体として採用し、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。	
☐ 弱		
☐ 中		
☐ 強		
☐ 採用研究なし		
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	今回採用された各アウトカムにおいて患者や家族の価値観に関するデータはないが、唯一有意差のある経腸栄養開始時間に関する価値観の多様性を考慮して、「おそらくなし」とした。	
☐ 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		
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	今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「小さい」、望ましくない効果が「小さい」であり、方向性が一致せず拮抗していた。従って効果のバランスは「介入も比較対象もいずれも支持しない」とした。	
☐ 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		
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	費用対効果に関する検討を行っている研究が存在しないため、「採用研究なし」とした。	
☐ 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		

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			
☐	大きな増加	一般的に栄養チューブは安価だが、幽門後に先端を誘導することは人的資源が必要であり、また留置には時間も取られ、時にはX線透視を必要とする場合もある。しかし、多くの小児患者においては、ベッドサイドでの留置をおこなっている状況であり、全体的に考えると軽微なものであるとおもわれるため、「無視できるほどの増加や減少」とした。							
☐	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								
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	幽門後からの経腸栄養に関して、患者や家族の容認性に関するデータはない。栄養を投与する場所による大きな変化とは考えにくい、一方で時にX線透視を使用するのチューブ留置が必要となるため、容認性は「おそらくはい」とした。							
☐	おそらく、いいえ								
☒	おそらく、はい								
☐	はい								
☐	さまざま								
☐	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	本介入は多くの医療施設において実行可能であると考えられる。一方で小児の重症患者を見慣れていない施設において手技の習熟度の観点から少し抵抗があること考慮して、「おそらく、はい」とした。							
☐	おそらく、いいえ								
☒	おそらく、はい								
☐	はい								
☐	さまざま								
☐	分からない								

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 つきはおそろ くなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果が よい	比較対照の 費用対効果が おそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
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 小児重症患者の経腸栄養において、幽門後投与を行わないことを弱く推奨する。（弱い非推奨／非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）
正当性 幽門後からの経腸栄養は胃からの経腸栄養と比べて、望ましい効果と望ましくない効果はともに「小さい」であり、小児患者になっていない状況や施設の場合なども鑑みて、幽門後投与の推奨を行うには不十分とした。ただし、今回検討された論文は、経腸栄養の投与経路の第一選択としての比較であり、経胃投与に不耐がある、もしくは予想される症例においての、比較検討ではないことは留意したい。
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 小児では内視鏡や特殊なデバイスを使用しての留置は一般化されておらず、経鼻胃管と同様にベッドサイドでの留置が多く、成人に比べて比較的容易である。患者や家族の容認性はおそらく問題なく、多くの医療機関で実施可能と考えられる。胃食道逆流や胃排泄遅延が予測される症例では幽門後投与の選択肢を考慮してもよい。
監視と評価 なし
研究上の優先事項 この分野に関しては、以下の内容に関する検討が必要と考えられる。 ・幽門後からの栄養投与に伴う利益と害に関する大規模な質の高いRCT
備考

CQ7

小児重症患者の経胃栄養投与において、持続投与よりも間欠投与を行うべきか？

Bibliography: . Intermittent for EN. 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 持続投 与	あり 間欠投 与		リスク 持続 投与	リスク差 間欠 投与

Length of ICU stay

85 (2 RCTs)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^b	なし	⊕○○○ 非常に低	44	41	-	The mean length of ICU stay was 0	MD 0.61 より高 (3.18 より低 to 4.4 より高)
----------------	-----------------	-------	-------	--------------------	----	--------------	----	----	---	---	---

duration MV days

25 (1 RCT)	非常に深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	14	11	-	The mean duration MV days was 0	MD 1 より低 (6.03 より低 to 4.03 より高)
---------------	--------------------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	----	----	---	---	---------------------------------------

VAIs (ventilator-associated infections)

146 (1 RCT)	非常に深刻 ^c	深刻 ^d	深刻でない	非常に深刻 ^f	なし	⊕○○○ 非常に低	0/74 (0.0%)	0/72 (0.0%)	推定不可	0 per 1,000	
----------------	--------------------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	----------------	----------------	------	----------------	--

Emesis

276 (4 RCTs)	深刻 ^a	深刻 ^g	深刻でない	非常に深刻 ^h	なし	⊕○○○ 非常に低	24/140 (17.1%)	20/136 (14.7%)	RR 0.97 (0.43 to 2.20)	171 per 1,000	5 fewer per 1,000 (から 98 fewer to 206 more)
-----------------	-----------------	-----------------	-------	--------------------	----	--------------	-------------------	-------------------	-------------------------------------	------------------	---

Diarrhea

105 (2 RCTs)	深刻でない	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ⁱ	なし	⊕⊕○○ 低	24/52 (46.2%)	23/53 (43.4%)	RR 0.95 (0.54 to 1.70)	462 per 1,000	23 fewer per 1,000 (から 212 fewer to 323 more)
-----------------	-------	-------	-------	--------------------	----	-----------	------------------	------------------	-------------------------------------	------------------	---

小児重症患者の経胃栄養投与において、持続投与よりも間欠投与を行うべきか？

Bibliography: . Intermittent for EN. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
----------------------	--	--	--	--	--	--	---------------------	--	--	--	--

GRV

191 (2 RCTs)	非常に深刻 ^c	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ⁱ	なし	⊕○○○ 非常に低	33/96 (34.4%)	26/95 (27.4%)	RR 0.80 (0.52 to 1.22)	344 per 1,000	69 fewer per 1,000 (から 165 fewer to 76 more)
-----------------	--------------------	-------	-------	--------------------	----	--------------	------------------	------------------	----------------------------------	---------------	---

Time needed to reach goal calorie (Days)

206 (2 RCTs)	深刻 ^a	非常に深刻 ^k	深刻でない	深刻	なし	⊕○○○ 非常に低	104	102	-	The mean time needed to reach goal calorie (Days) was 0	MD 0.38 より高 (1.14 より低 to 1.89 より高)
-----------------	-----------------	--------------------	-------	----	----	--------------	-----	-----	---	--	---------------------------------------

CI: confidence interval; **MD:** mean difference; **RR:** risk ratio

Explanations

- a. PP 解析を行った Study を含んでいる
- b. 必要なサンプルサイズ (意味のある差=1, $\alpha=0.05$, $\beta=0.8$) で Fayazi 2016 では 4252, Brown 2019 では 1047
- c. PP 解析を行った比率が高い
- d. Study が 1 つのみ
- e. 必要なサンプルサイズ (意味のある差=1, $\alpha=0.05$, $\beta=0.8$) は 1533
- f. コントロールのイベント発生割合 (0) → $n > 400$ は必要
- g. $I^2=47\%$ とやや異質性高
- h. コントロールのイベント発生割合 (0.17) → $300 < n < 400$ 必要
- i. コントロールのイベント発生割合 (0.46) → $200 < n < 300$ 必要
- j. コントロールのイベント発生割合 (0.34) → $300 < n < 400$ 必要
- k. $I^2=94\%$ と異質性がかなり高い

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	経胃栄養は小児重症患者の代表的な栄養投与方法であり、その手法の最適化は、小児重症患者の栄養戦略に大きく関わる重要課題である。	
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 ☐ 分からない	全体で4件のRCTと、うち1件の二次解析を検討した。 人工呼吸期間（1件のRCT、n=25）に対する効果推定値は、1.0日減少（95%信頼区間：6.03日短縮－4.03日延長）であった。 感染性合併症（1件のRCT: n=144）は、両群ともにイベントがなかった。 嘔吐（4件のRCT: n=276）に対する効果推定値は、1000人あたり5人減少（95%CI：98減少－206人増加）であった。 下痢（2件のRCT: n=105）に対する効果推定値は、1000人あたり23人減少（95%CI：212人減少－323人増加）であった。 胃内残液量増加（5 mL/kg以上）（2件のRCT: n=191）に対する効果推定値は、1000人あたり69人減少（95%CI：165人減少－76人増加）であった。 以上から、望ましい効果は「小さい」とした。	
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	全体で4件のRCTと、うち1件の二次解析を検討した。 ICU滞在期間（2件のRCT: n=85）の効果推定値は、0.61日延長（95%CI：3.18日短縮－4.4日延長）であった。 目標エネルギー到達日数（2件のRCT: n=206）に対する効果推定値は、0.38日延長（95%CI：1.14日短縮－1.89日延長）であった。 以上から、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 ☒ 弱 ☐ 中 ☐ 強 ☐ 採用研究なし	複数のアウトカムで「小さい」望ましい効果があり、望ましくない効果は「わずか」であり、エビデンスの方向性は一致していた。望ましい効果のうち最高のエビデンスの確実性を採用し、エビデンスの確実性は「弱」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 ☒ 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	小児経胃栄養投与方法における各アウトカムについての患者・家族の価値観に関するデータはない。施設ごとの経験やいままでの実践法などで、嘔吐・下痢・胃残量などのアウトカムを重要視する可能性はある。	
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
☐ 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	重要性が高いと考えられる死亡や身体機能に関するエビデンスは得られなかった。検討された効果については、ICU滞在期間・目標エネルギー到達日数以外は間欠投与がよい傾向にあり、ICU滞在期間・目標エネルギー到達日数についてもその差はわずかであった。以上により、「おそらく介入が優れている」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 ☐ さまざま ☒ 採用研究なし	費用対効果に関する検討を行っている研究が存在しないため、「採用研究なし」とした。	

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	介入・比較対照ともに保険診療で実施可能である。必要資源量に関する直接的なエビデンスはないが、介入（間欠投与）では、比較対照（持続投与）に対し、特に乳児等の頻回投与を要する群において看護師の業務負担やシリンジ等の消耗品の必要量が増加する可能性がある一方、シリンジポンプ等の医療機器の必要量が減少する可能性がある。ただし、いずれも集中治療室において問題となる範疇ではないと考えられる。	
☐ 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		

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	集中治療室における経胃間欠投与についての、患者や家族の容認性に関するデータは存在しない。持続投与と比較し、栄養投与に要する時間が減少することが見込まれる一方、医療従事者と患者の接触頻度が増加し、感染隔離中などには問題が生じる可能性がある。ただし、いずれも集中治療室において問題となる範疇ではないと考えられる。	
☐ おそらく、いいえ		
☐ おそらく、はい		
☒ はい		
☐ さまざま		
☐ 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	集中治療室においては一般的に実行可能である。	
☐ おそらく、いいえ		
☐ おそらく、はい		
☒ はい		
☐ さまざま		
☐ 分からない		

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
小児重症患者における経胃栄養投与法として、経胃間欠投与をすることを弱く推奨する（弱い推奨／低の確実性のエビデンス：GRADE 2C）
正当性
小児重症患者において、経胃間欠投与は、経胃持続投与と比較し、人工呼吸期間の短縮と、下痢・胃内残液量増加の減少に関する小さな効果が認められた。かつ、望ましくない効果はわずかであった。以上から、上記推奨に至った。
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
経胃間欠投与・経胃持続投与ともに多くの重症小児において実施可能と考えられる。ただし、既報の対象症例は呼吸器疾患が多数を占めており、循環器疾患・循環不安定な症例はほとんど含まれておらず、そのような症例における優劣は未知である。加えて、間欠投与においては特に乳児の頻回投与に伴う業務負担、持続投与においては必要機材の増加等の制約が生じる可能性がある。
監視と評価
なし
研究上の優先事項
・大規模で質の高いRCT ・年齢ごとの層別化（特に乳児に関する検討） ・循環不安定な群での検討 ・背景因子の調整（胃食道逆流症の有無など）
備考
なお、文献検索日以後に新たに1件のRCT（Kumar 2023, N=58）が出版されたが、それを含めても全体のアウトカムに大きな影響はなかった。Kumar 2023においては、有意ではないものの対照群の死亡率が高い傾向が見られたが、組入時のショックが対照群において有意に多く、他の文献において死亡が明記されていないことも踏まえ、推奨の修正は時期尚早と判断した。また、これは、循環不安定な群を対象とした研究の必要性を示唆するものと云えるかもしれない。

CQ8

人工乳投与を行う重症小児患者に高濃度人工乳投与を行うか？

文献: . Energy/Protein-Dense Enteral Feeding for critically ill children. 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 通常濃度人工乳	あり 高濃度人工乳		リスク 通常濃度人工乳	リスク差 高濃度人工乳

死亡

417 (4 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	5/206 (2.4%)	10/211 (4.7%)	RR 2.05 (0.76 to 5.50)	5/206 (2.4%)	25 more per 1,000 (から 6 fewer to 109 more)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-----------------	------------------	----------------------------------	-----------------	--

ICU 滞在日数

405 (5 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	202	203	-	202	MD 0.09 より高 (0.7 より低 to 0.87 より高)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-----	-----	---	-----	---

人工呼吸期間

371 (4 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	184	187	-	184	MD 0.2 より低 (0.63 より低 to 0.23 より高)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-----	-----	---	-----	---

嘔吐

469 (6 RCT)	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	5/234 (2.1%)	9/235 (3.8%)	RR 1.76 (0.66 to 4.70)	5/234 (2.1%)	16 more per 1,000 (から 7 fewer to 79 more)
----------------	--------------------	-------	-------	--------------------	----	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	-----------------	---

人工乳投与を行う重症小児患者に高濃度人工乳投与を行うか？

文献: . Energy/Protein-Dense Enteral Feeding for critically ill children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
下痢											
430 (5 RCT)	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	6/213 (2.8%)	14/217 (6.5%)	RR 1.64 (0.61 to 4.40)	6/213 (2.8%)	18 more per 1,000 (から 11 fewer to 96 more)
消化管出血											
109 (2 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	11/54 (20.4%)	9/55 (16.4%)	RR 0.78 (0.38 to 1.64)	11/54 (20.4%)	45 fewer per 1,000 (から 126 fewer to 130 more)
体重の年齢に対する Z スコア											
367 (3 RCT)	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	182	185	-	182	MD 0.61 より高 (0.28 より高 to 0.94 より高)

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- Some concerns in derivations from intended interventions and selection of reported results
- Confidence interval includes effects suggesting benefit as well as no benefit and also includes significant harm
- Total sample size less than 800
- Some concerns in derivations from intended interventions, measurement of the outcomes, and selection of reported results
- Confidence interval includes effects suggesting benefit as well as no benefit and also includes significant benefit and harm
- Some concerns in derivation from intended interventions and missing values

人工乳投与を行う重症小児患者に高濃度人工乳投与を行うか？(感度分析)

文献: . Energy/Protein-Dense Enteral Feeding for critically ill children. 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 Standard- density formula	あり Higher- density formula		リスク Standard- density formula	リスク差 Higher- density formula

Mortality

358 (3 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^b	なし	⊕⊕○○ 低	1/176 (0.6%)	2/182 (1.1%)	RR 1.94 (0.18 to 21.07)	1/176 (0.6%)	5 more per 1,000 (から 5 fewer to 114 more)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-----------------	-----------------	--------------------------------------	-----------------	--

Length of ICU stay

346 (4 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	172	174	-	172	MD 0.15 より 高 (0.65 より低 to 0.95 より高)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-----	-----	---	-----	--

Duration of mechanical ventilation

人工乳投与を行う重症小児患者に高濃度人工乳投与を行うか？(感度分析)

文献: . Energy/Protein-Dense Enteral Feeding for critically ill children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
312 (3 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	154	158	-	154	MD 0.18 より低 (0.62 より低 to 0.25 より高)

Emesis

410 (5 RCT)	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	1/204 (0.5%)	2/206 (1.0%)	RR 1.61 (0.21 to 12.50)	1/204 (0.5%)	3 more per 1,000 (から 4 fewer to 56 more)
----------------	--------------------	-------	-------	--------------------	----	--------------	-----------------	-----------------	--------------------------------------	-----------------	---

Diarrhea

371 (4 RCT)	非常に深刻 ^d	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	6/183 (3.3%)	8/188 (4.3%)	RR 1.23 (0.45 to 3.36)	6/183 (3.3%)	8 more per 1,000 (から 18 fewer to 77 more)
----------------	--------------------	-------	-------	--------------------	----	--------------	-----------------	-----------------	----------------------------------	-----------------	--

GI bleeding

人工乳投与を行う重症小児患者に高濃度人工乳投与を行うか？(感度分析)

文献: . Energy/Protein-Dense Enteral Feeding for critically ill children. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Certainty assessment							Summary of findings				
50 (1 RCT)	深刻 ^a	深刻でない	深刻でない	非常に深刻 ^e	なし	⊕○○○ 非常に低	9/24 (37.5%)	8/26 (30.8%)	RR 0.82 (0.38 to 1.78)	9/24 (37.5%)	68 fewer per 1,000 (から 232 fewer to 293 more)

WAZ

308 (2 RCT)	深刻 ^f	深刻でない	深刻でない	深刻 ^c	なし	⊕⊕○○ 低	152	156	-	152	MD 0.47 より高 (0.45 より高 to 0.49 より高)
----------------	-----------------	-------	-------	-----------------	----	-----------	-----	-----	---	-----	--

CI: 信頼区間; MD: 平均差; RR: リスク比

説明

- a. Some concerns in derivations from intended interventions and selection of reported results
- b. Confidence interval includes effects suggesting benefit as well as no benefit and also includes significant harm
- c. Total sample size less than 800
- d. Some concerns in derivations from intended interventions, measurement of the outcomes, and selection of reported results
- e. Confidence interval includes effects suggesting benefit as well as no benefit and also includes significant benefit and harm
- f. Some concerns in derivation from intended interventions and missing values

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	周術期における先天性心疾患の患児を始めたとする重症小児患者は、慢性的な心不全やチアノーゼ、呼吸不全を合併し、成長障害の頻度が高く、また一部の症例では水分制限が必要であるなど、栄養管理において特別な配慮が必要なことが多い。水分制限と目標カロリー達成のために高濃度の人工乳（0.9～1.0kcal/mL程度）を使用するという治療がしばしば行われており、本CQで通常濃度の人工乳（0.67～0.82kcal/mL程度）と比較してその有効性と安全性について検討することは重要であると考えられる。	
☐ おそらく、いいえ		
☒ おそらく、はい		
☐ はい		
☐ 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
☐ わずか	7件のRCT（n=528）を評価した。人工呼吸期間（4件のRCT: n=371）については、効果推定値は平均値差0.20日短い（95%CI: 0.63日短い～0.23日長い）であった。また、筋肉量変化の指標としての治療開始後の体重の年齢に対するZスコア（3件のRCT: n=367）については、効果推定値は0.61増加（95%CI: 0.28増加～0.94増加）であった。有害事象のうち、消化管出血（2件のRCT: n=109）については、効果推定値は1000人あたり45人減少（95%CI: 126人減少～130人増加）であった。したがって、望ましい効果は「中」と判断した。	Zスコアは年齢（月齢）における標準偏差（SD）を表すものであり、Zスコア1の違いは1SDの違いを意味する。今回対象となっている研究の多くを占める先天性心疾患の症例は、多くがもともとZスコア-2前後の成長障害を有する児であり、メタ解析により得られたZスコア+0.61という点推定値は中等度の効果と判断した。
☐ 小さい		
☒ 中		
☐ 大きい		
☐ さまざま		
☐ 分からない		
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	7件のRCT（n=528）を評価した。死亡（4件のRCT: n=417）については、効果推定値は1000人あたり25人増加（95%CI: 6人減少～109人増加）であった。ICU滞在日数（5件のRCT: n=405）については、効果推定値は平均値差0.09日長い（95%CI: 0.7日短い～0.87日長い）であった。有害事象としては嘔吐（6件のRCT: n=469）については、効果推定値は1000人あたり16人増加（95%CI: 7人減少～79人増加）であった。下痢（5件のRCT: n=430）については、効果推定値は1000人あたり18人増加（95%CI: 11人減少～96人増加）であった。したがって、望ましくない効果は「小さい」と判断した。	
☐ 中		
☒ 小さい		
☐ わずか		
☐ さまざま		
☐ 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	今回採用されたアウトカムでは、望ましい効果が「中」、望ましくない効果が「小さい」であった。したがって、望ましい効果と望ましくない効果の方向性は一致しておらず、全体で最も低いエビデンスを採用し、「非常に弱い」と判断した。	
☐ 弱		
☐ 中		
☐ 強		
☐ 採用研究なし		
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	今回採用された各アウトカムにおいて患者や家族の価値観に関するデータはないが、いずれも重症小児患者のアウトカムとして価値は高く、ばらつきは少ないことが予想される。	
☐ 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		
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	今回採用したアウトカムでは、望ましい効果が「中」、望ましくない効果が「小さい」であり、「おそらく介入が優れている」と判断した。	望ましくない効果のうち、死亡が増加する方向であることは注目に値するが、全体でn=417中、死亡した症例15例のうち、12例が1件のRCTで発生しており、この1件の結果に強く影響されている。このRCTでは介入群で8/29例、対照群で4/30例という、他の3件のRCTと比較して非常に高い死亡率が報告されている。また、本邦の小児集中治療あるいは先天性心疾患に対する術後成績と比較しても非常に高い死亡率であり、この1件のRCTの結果を重視するのは避けるべきと考えられた。このRCTを除いた6件の（n=461）で感度分析を行った結果、望ましい効果が望ましくない効果を上回っていた。
☐ 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		
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	高濃度人工乳投与に関して、費用対効果を検討した研究はなかった。	
☐ 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		

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
☐ 大きな増加	高濃度人工乳を作成するために特別な設備や技術、人員は必要ない。通常濃度と比較して多くの人工乳を必要とすることや、溶解しにくくなること予想される。どちらも増加する必要資源量は軽微であると考えられるため、「無視できるほどの増加や減少」とした。	
☐ 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		
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	高濃度人工乳の投与に関して、患者や家族の容認性に関するデータはない。通常と異なる濃度で人工乳を作成することは通常濃度と比較して大きな変化とは考えにくく、容認性は「はい」とした。	
☐ おそらく、いいえ		
☐ おそらく、はい		
☒ はい		
☐ さまざま		
☐ 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	高濃度人工乳の投与に関してはほとんどすべての医療施設において実行可能であると考えられる。	
☐ おそらく、いいえ		
☐ おそらく、はい		
☒ はい		
☐ さまざま		
☐ 分からない		

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 つきはおそろ くなし	重要な不確 実性または ばらつきは なし			
効果のバランス	比較対照が 優れている	比較対照が おそらく 優れている	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	おそらく 介入が 優れている	介入が 優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の 費用対効果 が よい	比較対照の 費用対効果 がおそらく よい	介入も比較対 照もいずれも 支持しない	介入の費用 対効果がお そらくよい	介入の費用 対効果がよ い	さまざま	採用研究 なし
必要資源量	大きな増加	中等度の 増加	無視できる ほどの増加や 減少	中等度の 減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
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
小児重症患者に対して、0.9～1.0kcal/mL程度の高濃度人工乳の投与を弱く推奨する。（弱い推奨／非常に低い確実性のエビデンス：GRADE 2D）※今回採用されたRCTのほとんどは先天性心疾患の術後の症例を対象としたものである
正当性
高濃度人工乳の投与に関して、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「非常に弱い」であった。それらを総合的に判断し、条件付きの推奨とした。また、今回採用されたRCTのほとんどは先天性心疾患の術後の症例を対象としたものであり、その他の重症小児患者における効果については検討できていない。
サブグループに関する検討事項
先天性心疾患に対する手術後の症例に対するサブグループ解析を行った。死亡、消化管出血、筋肉量（体重Zスコア）に関しては評価対象となる論文に変わりりはなかった。ICU滞在期間、人工呼吸期間、嘔吐、下痢に関しては1本の論文が除外された。このうち望ましい効果としては人工呼吸期間（3件のRCT、n=353）に関しては4.99時間短い（15.34時間短い～5.35時間長い）であった。望ましくない効果としては、ICU滞在期間（4件のRCT、n=387）に関しては高濃度人工乳投与の効果は平均値差0.04日長い（0.76日短い～0.83日長い）であった。嘔吐（5件のRCT、n=451）に関しては1000人あたり17人多い（8人少ない～83人多い）であった。下痢（4件のRCT、n=412）に関しては1000人あたり19人多い（12人少ない～100人多い）であった。結果として、望ましい効果としては筋肉量評価（体重Zスコア）で有意な効果が見られその効果の大きさは「中」であり、望ましくない効果としては有意な効果は認められず、効果の大きさは「小さい」と考えられた。先天性心疾患に対する術後の症例に対しても、高濃度人工乳の投与は弱く推奨されると考えられる。
実施に関わる検討事項
高濃度人工乳の投与に必要な資源の増加は無視できる程度と考えられる。また、患者・家族の視点からの容認性は問題ないと考えられる。
監視と評価
なし。
研究上の優先事項
この分野に関しては、以下の内容に関する検討が必要と考えられる。 ・高濃度人工乳の投与に伴う利益と事に関する大規模な質の高いRCT ・高濃度人工乳の投与に必要な資源の量および費用対効果に関するRCT
備考