

第1章 作成方法

A. ガイドラインの限界

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

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

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

B. 今後のアップデート

今後、新しい研究結果に基づき、定期的に改定される予定である。

C. ガイドライン使用者

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

D. 作成方法

1. 推奨の決定の方針

各項目ごとに日本集中治療医学会重症患者の栄養管理ガイドライン委員会の委員のなかから1名の担当者を決めた。各担当者は、担当領域におけるクリニカルクエスチョンを作成した。次に、表1の如く”推奨の決定の方針“のカテゴリーを定め、各クリニカルクエスチョンが”推奨の決定の方針“のいずれのカテゴリーにあたるかを決定し、方針を決めた。この”推奨の決定の方針“における国際ガイドラインとは、2006年に欧州静脈経腸栄養学会(ESPEN)から発表された「経腸栄養ガイドライン2006(ESPEN-EN2009)[1-4]、2009年にESPENから発表された「静脈栄養ガイドライン」(ESPEN-PN2009)[5-9]、2009年に米国静脈経腸栄養学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: ASPEN)米国集中治療医学会(Society of Critical Care Medicine: SCCM)より合同で発表された「重症患者に対する栄養指示療法ガイドライン」(ASPEN/ SCCM2009)[10]、2003年

1 にカナダのCritical Care Nutrition グループから発表され現在もWeb上で改訂されている「人工呼吸
2 器管理下の成人ICU患者に対する栄養ガイドライン」(Canadian clinical practice guidelines for
3 nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients:CCPG)[11]、2013年に発表さ
4 れた「Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2012」[12]のNutritionが主たるものであるが、必要に応
5 じてこれら以外の国際ガイドラインを参照した項目もある。参照した国際ガイドラインはすべて解説
6 内で言及した。

7
8 <表1D-1. 推奨の決定の方針>

- 9 A)国際ガイドラインが一致した意見を述べており、以降にRCTおよびメタ解析が存在しない。さら
10 に、日本語のエビデンスが国際ガイドラインと一致する。→ガイドラインと一致した推奨を行い、日
11 本語の研究結果にも言及する。
- 12 B)国際ガイドラインが一致した意見を述べていない。→文献Review・構造化(日本語文献を含め
13 て)
- 14 C) 国際ガイドラインが一致した意見を述べているが、以降にRCTおよびメタ解析が存在する。両者
15 の結論が一致する。さらに、日本語のエビデンスが国際ガイドラインと一致する。→ガイドラインと
16 一致した推奨を行い、最近の研究結果と日本語の研究結果にも言及する。
- 17 D) 国際ガイドラインが一致した意見を述べているが、以降にRCTおよびメタ解析が存在する。両者
18 の結論が一致していない。または、日本語のエビデンスが国際ガイドラインと一致していない。→文
19 献Review・構造化(日本語文献を含めて)
- 20 E-1) 国際的ガイドラインに取り上げられていないが、関連したメタ解析が存在する(抗潰瘍薬に多
21 い)。メタ解析以降にRCTが存在しない。→メタ解析と一致した推奨を行い、日本語の研究結果にも
22 言及する。
- 23 E-2) 国際的ガイドラインに取り上げられていないが、関連したメタ解析が存在する。メタ解析以降
24 にRCTが存在し、結論が同様である。→メタ解析と一致した推奨を行い、最近の研究結果と日本語
25 の研究結果にも言及する。
- 26 E-3) 国際的ガイドラインに取り上げられていないが、関連したメタ解析が存在する。メタ解析以降
27 にRCTが存在し、結論が異なっている。→文献Review・構造化(日本語文献を含めて)
- 28 F-1) 単一の国際的ガイドラインにしか取り上げられていない(小児項目:ASPENなど)。ガイドライ
29 ン以降にRCTが存在しない。→ガイドラインと一致した推奨を行い、日本語の研究結果にも言及す
30 る。
- 31 F-2)単一の 国際的ガイドラインにしか取り上げられていない(小児項目:ASPENなど)。ガイドライ
32 ン以降にRCTが存在し、結論が同様である。→一部ガイドラインと一致した推奨を行い、最近の研
33 究結果と日本語の研究結果にも言及する。
- 34 F-3) 単一の国際的ガイドラインにしか取り上げられていない(小児項目:ASPENなど)。ガイドライ
35 ン以降にRCTが存在し、結論が異なっている。→文献Review・構造化(日本語文献を含めて)

1 G) ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成する。→文献Review・構造化(日本語文
2 献を含めて)を行う。

3 H) その他

4 備考

5 ・ Canadian2013の扱い: 今ある国際ガイドライン(ASPEN/SCCM 2009、ESPEN on EN 2006、
6 ESPEN on PN 2009、Canadian2013)の内容が一致していなくても最も最新のCanadian2013が近年
7 のRCTを反映しており、その反映内容を委員が妥当と判断するならCanadian2013と同じ推奨を行う
8 ことになる。

9 ・日本語のエビデンスレベルの評価法は英文誌同じとする。

11 2. 推奨の根拠とした論文の選択方法

12 原則的に 1980 年 1 月以降 2014 年 12 月までの文献を対象に PubMed、Medline(Ovid)、Cochran
13 Database of Systematic Reviews からキーワードを「(randomized OR randomised) AND ((acute
14 AND (ill OR illness)) OR (critically ill) OR (ICU) OR (sepsis) OR (intensive care))」とし、系統的網羅
15 的検索を行った。

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

20 6名の委員が、それ以外では各 CQ 担当の1名の委員が論文を評価検討し、エビデンスレベルの
21 ランク付けを行った。

23 3. 推奨の根拠となった論文のランク付け(エビデンスレベルの決定)

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

27 1) 研究デザインによる評価分類で、RCT群はA、観察研究群はCから開始する。case series,
28 case studyはDとする。

29 2) そのレベルを上下させる要因があるのか無いのか、上下するのであればどれくらいであるか
30 決定する(+2,+1,0,-1,-2)。評価する要因はMindsに従い、以下のような項目とした。ただし、
31 case series, case studyは、原則レベルは上げないこととした。

33 <表1D-2. 評価を上下する項目>

34 ● 評価を下げる5項目

35 ①バイアスリスク (-1, -2)

36 ②患者特性、病態、介入の期間・容量・投与方法、アウトカムなどの非直接性 (-1, -2)

- 1 ③結果の非一貫性 (-1, -2)
- 2 ④結果の不精確性 (-1, -2)
- 3 ⑤出版(報告)バイアス (-1, -2)

4
5 点数の目安

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

10
11 ● 評価を上げる3項目

- 12 ①関連性(効果の大きさ) (+1, +2)
- 13 ②交絡因子のために効果が減少 (+1)
- 14 ③用量反応勾配 (+1)

15
16 **3)** 2) におけるそれぞれの論文の評価をまとめて総合的に評価し、全体としてのエビデンスレベ
17 ルの強さを、クオリティーA～Dの4段階に決定した。4つのエビデンスレベルの強さの意味す
18 るところはおよそ以下のとおりである。

19
20 <表1D-3. 4つのエビデンスレベルの強さの意味するところ>

強さのレベル	定義
クオリティーA (高)	:効果の推定値を強く信頼できる
クオリティーB (中)	:効果の推定値に中程度の信頼がある。
クオリティーC (低)	:効果の推定値に中程度の信頼がある。
クオリティーD (とても低い)	:効果推定値がほとんど信頼できない。

26

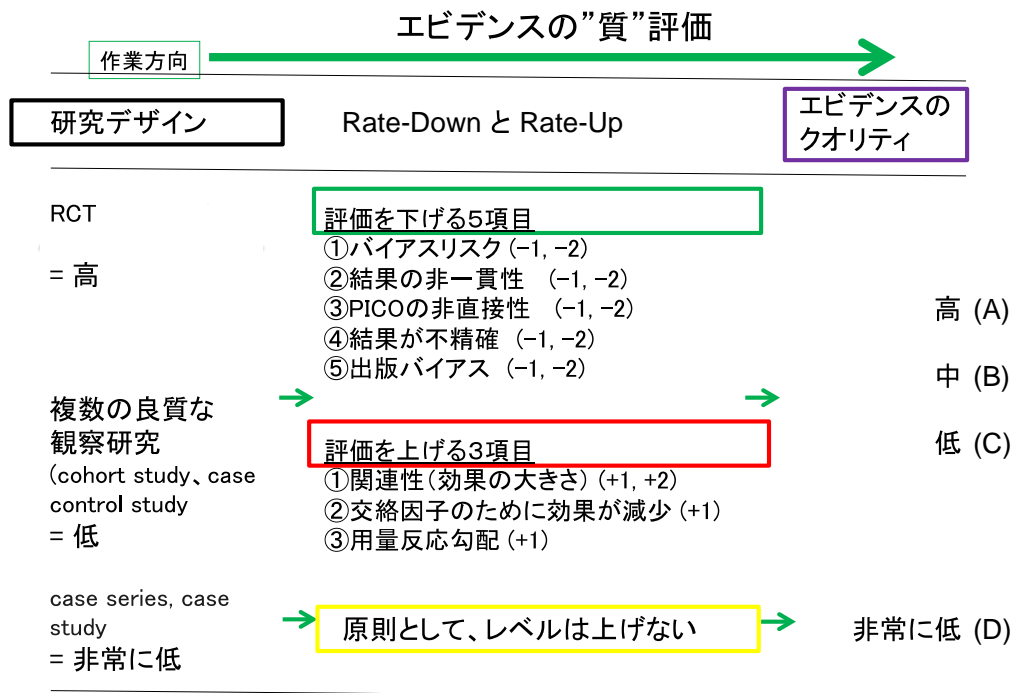


図1D-1. エビデンスの質の評価方法の模式図(吉田雅博先生のスライドを引用)

4. 推奨の決定

3. で決定したエビデンスレベルに加えて、下記に示す「**推奨の強さを判定する4要素**」を参考にし、推奨の強さを以下の3通りで示した。

<表1D-4. 推奨の強さ>

推奨の強さ「1」: 行うことを強く推奨する、または、行わないことを強く推奨する

推奨の強さ「2」: 行うことを弱く推奨する(提案する)、または、行わないことを弱く推奨する(提案する)

推奨の強さ「Unknown field」: 明確な推奨ができない

<表1D-5. 推奨の強さを判定する4要素>

1. 重大なアウトカムに関するエビデンスの質

2. 利益と不利益のバランス

3. 価値観や好み

4. コストや資源の利用

* 重大なアウトカムとは、「生存、ICU 滞在、コスト等、患者の利益になるアウトカム、または合併症

1 などの不利益になるアウトカム」とした。

3 5. 草案の確定

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

7 6. 最終原稿の完成

8 パブリックコメントを日本集中治療医学会ホームページ上で募集し(期間:???)、その意見を委
9 員会で評価し、反映させて、最終原稿を確定した。

11 7. 付記

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

18 <文献>

- 19 1) Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, Nitenberg G, van den
20 Berghe G, Wernerman J, Ebner C *et al*: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care.
21 *Clin Nutr* 2006, 25(2):210–223.
- 22 2) Meier R, Ockenga J, Pertkiewicz M, Pap A, Milinic N, Macfie J, Loser C, Keim V: ESPEN
23 Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr* 2006, 25(2):275–284.
- 24 3) Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, Toigo G, Druml W, Dgem, Kuhlmann M, Mann H, Horl WH,
25 Espen: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr* 2006, 25(2):295–310.
- 26 4) Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, Jauch KW, Kemen M,
27 Hiesmayr JM, Horbach T *et al*: ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ
28 transplantation. *Clin Nutr* 2006, 25(2):224–244.
- 29 5) Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F, Espen: ESPEN Guidelines
30 on Parenteral Nutrition: surgery. *Clin Nutr* 2009, 28(4):378–386.
- 31 6) Cano NJ, Aparicio M, Brunori G, Carrero JJ, Cianciaruso B, Fiaccadori E, Lindholm B, Teplan V,
32 Fouque D, Guarnieri G *et al*: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin*
33 *Nutr* 2009, 28(4):401–414.
- 34 7) Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, Irtun O, MacFie J, Espen: ESPEN
35 Guidelines on Parenteral Nutrition: pancreas. *Clin Nutr* 2009, 28(4):428–435.

- 1 8) Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, Shenkin A, Wendon J, Espen:
2 ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009, 28(4):436–444.
- 3 9) Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G,
4 Leverve X, Pichard C *et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*
5 2009, 28(4):387–400.
- 6 10) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano
7 L, Cresci G: Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the
8 Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for
9 Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009,
10 33(3):277–316.
- 11 11) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, Canadian Critical Care Clinical
12 Practice Guidelines C: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically
13 ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003, 27(5):355–373.
- 14 12) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL,
15 Douglas IS, Jaeschke R *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for
16 management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013, 41(2):580–637.
- 17 13) 福井次矢, 山口直人, 森實敏夫, 吉田雅博, 小島原典子: 診療ガイドライン作成の手引き: 医
18 学書院; 2014.
- 19

第2章 栄養管理の実際:大人

A. 栄養療法の開始

1. 栄養管理の必要性

CQ1.

重症患者に対して栄養管理は必要か?

A1.

重症患者の病態や病期に応じた栄養管理を行うことを強く推奨する。(1D)

(作成方法 A)

<解説>

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

<文献>

1) Hasselgren PO: Catabolic response to stress and injury: implications for regulation. *World J Surg.* 2000; 24: 1452-9.

2) Demling RH: Metabolic management of patients with severe burns. *World J Surg.* 2000; 24: 673-80.

3) Hill AG: Metabolic response to severe injury. *Br J Surg.* 1998; 85: 884-90.

4) Ali NA, O: Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 261-8.

5) Biolo G: Position paper of the ESICM Working Group on Nutrition and Metabolism. Metabolic basis of nutrition in intensive care unit patients: ten critical questions. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1512-20.

6) Elamin EM: Evidence-based nutritional support in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin.* 2009; 47: 121-38.

2. 栄養状態の評価

CQ2.

栄養評価に適した指標はあるか?

A2.

栄養療法開始前にスクリーニングによる栄養障害やリスクを同定するべきだが、信頼性の高い評価指

1 標がない。(1D)

2 (作成方法 A)

3
4 <解説>

5 栄養療法を行う際には、適切な栄養アセスメントによる栄養状態の把握が必要である。栄養不良は、入
6 院期間の延長、合併症や死亡率を上昇させる原因であり、栄養スクリーニング(SGA)を行うことで、栄養
7 障害やそのリスクがある患者を同定できる^{1-5]}。血清蛋白室濃度(アルブミン、プレアルブミン、トランスフ
8 エリン、レチノール結合蛋白)などの生化学検査や身体測定は、急性相反応蛋白の合成増加と血管透
9 過性亢進による血管外漏出のため、正確な栄養状態を反映できないため、栄養評価の信頼性は高くな
10 い^{6-8]}。また、エネルギー不足や異化亢進の程度を判定する窒素平衡測定は、適正な蛋白投与量の指
11 標にはならない^{9]}。このため、病歴や入院前の食事摂取や栄養状態、体重変化、併存疾患や合併症、
12 理学所見、重症度(APACHE II スコアや SOFA スコア)、消化管機能などを総合的に評価する必要がある。
13

14
15 <文献>

- 16 1) Surgurtekin H, Surgurtekin U, Balci C, et al. The influence of nutritional status on complications after
17 major intraabominal surgery. J Am Coll Nutr 2004;23:227-232.
- 18 2) Martineau J, Bauer JD, Isenring E, et al. Malnutrition determined by patient-generated subjective
19 global assessment is associated with poor outcomes in acute stroke patients. Clin Nutr
20 2005;24:1073-1077.
- 21 3) Atalay BG, Yagmure C, Nursal TZ, et al. Use of subjective global assessment and clinical outcomes in
22 critically ill geriatric patients receiving nutrition support. JPEN J Parenter Enteral Nutr
23 2008;32:454-459.
- 24 4) Sungurtekin H, Sungurtekin U, Oner O, et al. Nutrition assessment in critically ill patients. Nutr Clin
25 Pract 2008-2009;23:635-641.
- 26 5) Kyle UG, Kossovsky MP, Karsegard VL, et al. Comparison of tools for nutritional assessment and
27 screening at hospital admission. Clin Nutr 2006;25:409-417.
- 28 6) Martindale RG. Management of perioperative nutrition support. Curr Opin Crit Care. 2006;12:290-294.
- 29 7) Raguso CA. The role of visceral proteins in the nutritional assessment of intensive care unit. Curr
30 Opin Clin Nutr Metab Care. 2003;6:211-216.
- 31 8) Elamin EM. Evidence-based nutritional support in the intensive care unit. Int Anesthesiol Clin.
32 2009;47:121-138.
- 33 9) Hoffer LJ. Protein and energy provision in critical illness. Am J Clin Nutr. 2003;78:906-911.

34
35
36 3. 栄養投与ルート

1 CQ3.

2 栄養投与ルートは、経腸と経静脈のどちらを優先すべきか？

3 A3.

4 経腸栄養を優先することを強く推奨する。(1A)

5 (作成方法 C)

6

7 <解説>

8 経腸栄養と経静脈栄養に対する研究は、36 編の RCT^{1-36]}と 6 編の meta 解析^{37-42]}がある。

9 死亡率は 34 編の RCT^{1-3, 5] 7-36]}で検討されているが、このうち 32 編^{2, 3, 5, 7-32, 34-36]}では有意差を認めな
10 かった。Rapp ら¹⁾の(頭部外傷)の報告では、経腸栄養群で死亡率が有意に上昇した($p<0.02$)が、経静
11 脈栄養群の投与熱量と蛋白量は、経腸栄養群の約 2.5 倍であった。また、重症急性膵炎を対象とした検
12 討では、経腸栄養群で死亡率の有意な低下を示している($p=0.003$)³³⁾。しかし 5 編の meta 解析³⁷⁻⁴¹⁾では、
13 死亡率に有意差を認めなかった。一方、Simpson ら⁴²⁾の meta 解析では、経静脈栄養群で有意に死亡率
14 が低かった($OR=0.51; 95\%CI\ 0.27-0.97, P=0.04$)³³⁾が、24 時間以内の早期経腸栄養との比較では有意差が
15 なかった($OR=1.07; 95\%CI\ 0.39-2.95, p=0.89$)と報告している。また最近、Harvey ら³⁶⁾の ICU 患者を対象と
16 した多施設大規模研究が報告されたが、死亡率に差はなかった(経静脈栄養群: 33.1 vs. 経腸栄養群:
17 34.2, $p=0.57$)。今回、当委員会では、この論文を含めた 36 編の RCT を対象としてメタ解析を行ったが、
18 死亡率に差を認めなかった($RR=0.98; 95\%CI\ 0.78-1.23, P=0.86$) (図 2A-1, 表 2A-1)。このように死亡率で
19 は優劣はつかない。

20 一方で、感染症発症率は 33 編^{2-9, 11-16, 18-36]}の RCT で検討されているが、このうちの 6 編^{11, 12, 22, 29, 30,}
21 ^{33]}で経腸栄養群での有意な低下を認めた。さらに、6 編の meta 解析^{37-42]}でも経腸栄養群で有意な減少
22 を認めているが、Harvey ら³⁶⁾の RCT では、感染合併平均数において差を認めなかった(経静脈栄養群:
23 0.22 vs. 経腸栄養群: 0.21, $p=0.72$)。しかし、これまでの meta 解析³⁷⁻⁴²⁾は、Harvey ら³⁶⁾の研究を含んで
24 いないため、当委員会では 36 編の RCT に対するメタ解析を行ったところ、経腸栄養群で感染症発症率
25 は有意に低率だった($RR=0.68; 95\%CI\ 0.51-0.74, P<0.0001$) (図 2A-2, 表 2A-1)。このように、経腸栄養
26 が感染症発生の抑制において優位である。

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

33 以上より、経腸栄養を行うという行為は、静脈栄養のそれに比べて最終的な転帰の改善には至らない
34 が、感染症の抑制や病院滞在期間の短縮、医療費の面で優位性があることから、経腸栄養が施行可
35 能である限りは経腸栄養を優先することが勧められる。

36

1 <文献>

- 2 1) Rapp RP, Young B, Twyman D, et al. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in
3 head-injured patients. *J neurosurgery*. 1983;58:906-912.
- 4 2) Adams S, Dellinger EP, Wertz MJ, et al. Enteral versus parenteral nutritional support following
5 laparotomy for trauma: a randomized prospective trial. *J trauma*. 1986;26:882-891.
- 6 3) Bower RH, Talamini MA, Sax HC, et al. Postoperative enteral vs parenteral nutrition. A randomized
7 controlled trial. *Arch Surg*. 1986 ;121:1040-5.
- 8 4) Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, et al. Nutritional support of bone marrow transplant
9 recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral
10 feeding program. *Cancer Res*. 1987;47:3309-16.
- 11 5) Young B, Ott L, Twyman D, et al. The effect of nutritional support on outcome from severe head
12 injury. *J Neurosurg*. 1987;67:668-676.
- 13 6) Peterson VM, Moore EE, Jones TN, et al. Total enteral nutrition versus total parenteral nutrition
14 after major torso injury: attenuation of hepatic protein reprioritization. *Surgery*. 1988;104:199-207.
- 15 7) Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al. Enteral nutrition does not prevent multiple organ
16 failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery*. 1988;104:727-733.
- 17 8) Greenberg GR, Fleming CR, Jeejeebhoy KN, et al. Controlled trial of bowel rest and nutritional
18 support in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1988;29:1309-1315.
- 19 9) Moore FA, Moore EE, Jones TN, et al. TEN versus TPN following major abdominal trauma--reduced
20 septic morbidity. *J Trauma*. 1989;29:916-923.
- 21 10) Hamaoui E, Lefkowitz R, Olender L, et al. Enteral nutrition in the early postoperative period: a new
22 semi-elemental formula versus total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.
23 1990;14:501-507.
- 24 11) Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic
25 morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann Surg*. 1992;215:503-513.
- 26 12) González-Huix F, Fernández-Bañares F, Esteve-Comas M, et al. Enteral versus parenteral
27 nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:227-232.
- 28 13) Iovinelli G, Marsili I, Varrassi G. Nutrition support after total laryngectomy. *JPEN J Parenter*
29 *Enteral Nutr*. 1993;17:445-448.
- 30 14) Kudsk KA, Minard G, Wojtysiak SL, et al. Visceral protein response to enteral versus parenteral
31 nutrition and sepsis in patients with trauma. *Surgery*. 1994;116:516-523.
- 32 15) Dunham CM, Frankenfield D, Belzberg H, et al. Gut failure--predictor of or contributor to mortality
33 in mechanically ventilated blunt trauma patients? *J Trauma*. 1994;37:30-34.
- 34 16) Borzotta AP, Pennings J, Papisadero B, et al. Enteral versus parenteral nutrition after severe
35 closed head injury. *J Trauma*. 1994;37:459-468.
- 36 17) Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, et al. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut

- 1 mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respi Crit Care Med.* 1995;152:1545–1548.
- 2 18) Baigrie RJ, Devitt PG, Watkin DS. Enteral versus parenteral nutrition after oesophagogastric
3 surgery: a prospective randomized comparison. *Aust N Z J Surg.* 1996;66:668–670.
- 4 19) McClave SA, Greene LM, Snider HL, et al. Comparison of the safety of early enteral vs parenteral
5 nutrition in mild acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21:14–20.
- 6 20) Reynolds JV, Kanwar S, Welsh FK, et al. 1997 Harry M. Vars Research Award. Does the route of
7 feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal
8 surgery? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997;21:196–201.
- 9 21) Sand J, Luostarinen M, Matikainen M. Enteral or parenteral feeding after total gastrectomy:
10 prospective randomised pilot study. *Eur J Surg.* 1997;163:761–766.
- 11 22) Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, et al. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in
12 severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *British J Surg.*
13 1997;84:1665–1669.
- 14 23) Gianotti L, Braga M, Vignali A, et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative
15 nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms. *Arch Surg.*
16 1997;132:1222–1229.
- 17 24) Windsor AC, Kanwar S, Li AG, et al. Compared with parenteral nutrition, enteral feeding attenuates
18 the acute phase response and improves disease severity in acute pancreatitis. *Gut.* 1998;42:431–435.
- 19 25) Woodcock NP, Zeigler D, Palmer MD, et al. Enteral versus parenteral nutrition: a pragmatic study.
20 *Nutrition.* 2001;17:1–12.
- 21 26) Braga M, Gianotti L, Gentilini O, et al. Early postoperative enteral nutrition improves gut
22 oxygenation and reduces costs compared with total parenteral nutrition. *Crit Care Med.*
23 2001;29:242–248.
- 24 27) Pacelli F, Bossola M, Papa V, et al. Enteral vs parenteral nutrition after major abdominal surgery: an
25 even match. *Arch Surg.* 2001;136:933–936.
- 26 28) Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, et al. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in
27 malnourished patients with gastrointestinal cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet.*
28 2001;358:1487–1492.
- 29 29) Oláh A, Pardavi G, Belágyi T, et al. Early nasojejunal feeding in acute pancreatitis is associated with
30 a lower complication rate. *Nutrition.* 2002;18:259–262.
- 31 30) Abou-Assi S, Craig K, O’Keefe SJ. Hypocaloric jejunal feeding is better than total parenteral
32 nutrition in acute pancreatitis: results of a randomized comparative study. *Am J Gastroenterol.*
33 2002;97:2255–2262.
- 34 31) Gupta R, Patel K, Calder PC, et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral
35 and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients
36 with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6). *Pancreatology.* 2003;3:406–413.

- 1 32) Louie BE, Noseworthy T, Hailey D, et al. 2004 MacLean–Mueller prize enteral or parenteral nutrition
2 for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment. *Can J Surg.*
3 2005;48:298–306.
- 4 33) Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral
5 feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality
6 and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg.* 2006;23:336–344.
- 7 34) Eckerwall GE, Axelsson JB, Andersson RG. Early nasogastric feeding in predicted severe acute
8 pancreatitis: A clinical, randomized study. *Ann Surg.* 2006;244:959–65.
- 9 35) Casas M, Mora J, Fort E, et al. Total enteral nutrition vs. total parenteral nutrition in patients with
10 severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:264–269.
- 11 36) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al ; CALORIES Trial Investigators. Trial of the route of early
12 nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2014;371:1673–1684.
- 13 37) Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral,
14 reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg.*
15 1992;216:172–183.
- 16 38) Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a
17 meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:534–542.
- 18 39) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines
19 Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated,
20 critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003;27:355–373.
- 21 40) Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result
22 in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition.*
23 2004;20:843–848.
- 24 41) Peter JV, Moran JL, Phillips–Hughes J. A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral
25 versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2005;33:213–220.
- 26 42) Simpson F, Doig GS. Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis of
27 trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med.* 2005;31:12–23.

30 4. 消費エネルギー量と投与エネルギー量

31 CQ4-1.

32 消費エネルギー量の推定はどのような方法で行うか？

33 A4-1.

34 推算式による算出、もしくは間接熱量計での測定結果に基づいて設定することを強く推奨する。(1D)

35 (作成方法 A)

36 経腸栄養は B の CQ4 を参照。

1 経静脈栄養は C の CQ3 を参照。

2
3 <解説>

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

8 推算式は、個々の患者のエネルギー必要量を算出する際に、間接熱量測定の結果よりも正確性に劣
9 るため、慎重に用いる必要がある^{2,3)}。特に、本邦でよく用いられている Harris-Benedict の式は、基礎エ
10 ネルギー消費量(basal energy expenditure: BEE)にストレス係数と活動係数を乗じて投与エネルギー量
11 を算出するが、この係数に科学的な根拠はない。さらに、重症病態では過剰栄養になることもあり、この
12 係数を掛けずに算出した BEE が、推定される安静時エネルギー消費量をより正確に示すとの報告もあ
13 る[4]。日本人の体格を考慮しても、過剰栄養投与とならないように注意をする必要がある。

14 また、間接熱量測定についても、2 編の RCT[5, 6]では死亡率に差はなく、Singer ら⁶⁾の報告では間接
15 熱量測定群で ICU 在室期間が延長している。このため、現時点ではどちらの方法を用いてもよい。なお、
16 至適エネルギー投与量については B-CQ4(経腸栄養)、C-CQ3(静脈栄養)を参照すること。

17
18 <文献>

- 19 1) Wooley JA. Indirect calorimetry: applications in practice. *Respir Care Clin N Am*. 2006;12:619-633.
20 2) Walker RN, Heuberger RA. Predictive equations for energy needs for the critically ill. *Respir Care*.
21 2009;54:509-521.
22 3. Kross EK, Sena M, Schmidt K, et al. A comparison of predictive equations of energy expenditure and
23 measured energy expenditure in critically ill patients. *J Crit Care*. 2012;27:321:e5-12.
24 4) Pirat A, Tucker AM, Taylor KA, et al. Comparison of measured versus predicted energy requirements
25 in critically ill cancer patients. *Respir Care*. 2009; 54: 487-94.
26 5) Saffle JR, Larson CM, Sullivan J. A randomized trial of indirect calorimetry-based feedings in thermal
27 injury. *J Trauma*. 1990;30:776-82.
28 6) Singer P, Anbar R, Cohen J, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective,
29 randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive Care Med*.
30 2011;37:601-9.

1 CQ4-2.

2 目標投与エネルギー量をどのように設定するか?

3 A4-2.

4 急性期の初期1週間は、消費エネルギー量に見合う投与量を目標としないことを弱く推奨する。ただし、
5 経静脈栄養での至適投与エネルギー量は明確ではない。(経腸栄養: 2B)(静脈栄養: 推奨無し、
6 Unkown field)

7 経腸栄養はBのCQ4を参照。

8 経静脈栄養はCのCQ3を参照。

9 (作成方法B)

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

11

12 <解説>

13 クオリティーBのRCT¹⁾が1つある。Harris-Benedict式で算出されたエネルギー必要量の60-70%を目
14 標とする underfeeding 群(120例)と、90-100%の target feeding 群(120例)の単施設RCTである。
15 underfeeding 群で有意な在院死亡率の低下と、ICU 滞在日数と人工呼吸期間の短縮傾向を認めた。ま
16 たRCTではないコホート研究で、目標エネルギー量の33~66%投与が66~100%投与より生存率が高い
17 ことが示されている²⁾。Riceら^{3,4)}は、経腸栄養開始日から6日間の trophic feeding 群(10~20kcal/h)と、
18 開始日から目標エネルギー量を投与する full feeding 群を比較したしているが、ventilator free day や感
19 染症合併率、死亡率など予後に差はなく、full feeding 群で嘔吐や下痢、胃内容残量など有害事象が増
20 加したと報告している。また、経静脈栄養の研究について検討すると、TPNについてのRCTは2編^{5,6)}、
21 hypocalory と通常カロリーを比較しているが、hypocalory 群で有意に高血糖が少なかった³⁾以外には差
22 はなかった。しかしCasaer⁵⁾らは、ICU入室48時間以内に経静脈栄養を開始して目標エネルギー量を充
23 足する早期群と、7日以降に開始して充足する晚期群を比較しているが、晚期群で感染症発症率の低
24 下やICU在室期間の短縮、ICU生存退室率の上昇を認めている。一方、Heideggerら⁶⁾は、目標量の
25 60%を経腸栄養で投与できない症例を対象に、ICU入室後3日目までに経静脈栄養を開始して目標エネ
26 ルギー量を充足する早期群と、7日以降に開始して充足する晚期群を比較し、早期群で感染症発症率
27 の低下やICU在室期間の短縮を認めている。Doigら⁹⁾は、経腸栄養ができない症例を対象に、目標量
28 を充足する静脈栄養を投与するFull群と施設の標準的な投与量を投与するコントロール群を比較し、人
29 工呼吸器装着期間の短縮、血小板減少期間の短縮、筋力低下/脂肪喪失量の減少が有意に認められ、
30 早期に静脈栄養を開始しても予後は悪化しないことが示された。このように、これら3つの研究は、異な
31 った結果を示しているが、対象患者、3大栄養素の投与開始日、目標エネルギー投与量もそれぞれに
32 異なっており、これらがその原因となった可能性がある。

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

35 なお、経腸栄養はBのCQ4を、経静脈栄養はCのCQ3を参照のこと。

36

1 <文献>

- 2 1) Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in
3 critically ill patients: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2011;93:569-577.
- 4 2) Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, et al. Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care
5 with guidelines and relationship to clinical outcomes. Chest. 2003;124:297-305.
- 6 3) Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral
7 nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. Crit Care Med.
8 2011;39:967-974.
- 9 4) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute
10 lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA. 2012 22;307:795-803.
- 11 5) Ahrens CL, Barletta JF, Kanji S, et al. Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and
12 severity of hyperglycemia in surgical patients: a randomized, controlled trial. Crit Care Med.
13 2005;33:2507-2512.
- 14 6) McCowen KC, Friel C, Sternberg J, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: effectiveness in
15 prevention of hyperglycemia and infectious complications: a randomized clinical trial. Crit Care Med.
16 2000;28:3606-3611.
- 17 7) Casaer MP: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. N Engl J Med.
18 2011;365:506-517.
- 19 8) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral
20 nutrition in criti- cally ill patients: a randomised controlled clinical trial.
- 21 9) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with
22 short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. JAMA
23 2013; 309:2130-8.

24
25
26 5. タンパク投与量

27 CQ5.

28 必要蛋白投与量はどのように設定すべきか?

29 A5.

30 至適蛋白投与量は不明である。(Unknown field)

31 エネルギー投与量が目標量に達している場合は、1.2~2.0g/(実測体重)kg /日の蛋白が喪失しているこ
32 とを考慮したうえで、蛋白投与量を設定することを弱く推奨する(1C)。

33 (作成方法 F-1)

34
35 <解説>

36 蛋白投与量に関する論文はクオリティーC¹⁻⁷ が7編ある。

1 重症患者では、新たな蛋白合成とエネルギー産生によって蛋白異化亢進が促進され、この状態は死
2 亡率の増加と相関する。そのため、適正な蛋白投与が必要であるが、至適必要量を示す RCT はない。
3 このため観察研究ではあるが、BMI が 30 未満の症例に対する蛋白質投与量は、1.2~2.0g/(実測体
4 重)kg/日が必要とされている¹⁻⁷⁾。さらに、重症外傷や広範囲熱傷では、蛋白異化亢進状態が重症度や
5 熱傷面積に応じて増加するため、前述よりも多くの蛋白質投与を必要とすることもある^{8, 9)}。しかし、この
6 提示された推奨量は、窒素バランスを改善させるためには、少なくとも喪失した蛋白量を考慮して
7 1.2g/kg/日以上が必要との概念に基づくものである³⁾。また、最近のシステマティック・レビュー¹⁰⁾でも、適
8 正な蛋白投与量については根拠に乏しいと報告されている。

9 標準栄養剤の目標エネルギー量を 25~30kcal/kg/日とすると、本邦において投与蛋白量は 1.0g/kg/
10 日程度となり、単一の栄養剤だけで 1.2g/kg/日以上を投与することは実際的に困難である。さらに、栄
11 養開始初期の一週間は、消費エネルギー量に見合う投与量が目標であるため、蛋白は目標よりも少な
12 い投与量となる。

13 よって、喪失した蛋白量を考慮して、目標とする必要蛋白量は 1~1.2g 以上の投与を提案する。

14 <文献>

- 16 1) Wolfe RR, Goodenough RD, Burke JF, et al. Response of protein and urea kinetics in burn patients to
17 different levels of protein intake. *Ann Surg.* 1983;197:163-171.
- 18 2) Shaw JH, Wildbore M, Wolfe RR. Whole body protein kinetics in severely septic patients. The response
19 to glucose infusion and total parenteral nutrition. *Ann Surg.* 1987;205:288-294.
- 20 3) Larsson J, Lennmarken C, Martensson J, et al. Nitrogen requirements in severely injured patients. *Br*
21 *J Surg.* 1990;77:413-416.
- 22 4) Ishibashi N, Plank LD, Sando K, et al. Optimal protein requirements during the first 2 weeks after the
23 onset of critical illness. *Crit Care Med.* 1998;26:1529-1535.
- 24 5) Strack van Schijndel RJ, Weijs PJ, et al. Optimal nutrition during the period of mechanical ventilation
25 decreases mortality in critically ill, long-term acute female patients: a prospective observational cohort
26 study. *Crit Care.* 2009;13:R132.
- 27 6) Sevette A, Smith RC, Aslani A, et al. Does growth hormone allow more efficient nitrogen sparing in
28 postoperative patients requiring parenteral nutrition? A double-blind, placebo-controlled trial. *Clin*
29 *Nutr.* 2005;24:943-955.
- 30 7) Weijs PJ, Stapel SN, de Groot SD. Optimal protein and energy nutrition decreases mortality in
31 mechanically ventilated, critically ill patients: a prospective observational cohort study. *JPEN J*
32 *Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:60-68.
- 33 8) Dickerson RN. Estimating energy and protein requirements of thermally injured patients: art or
34 science? *Nutrition.* 2002;18:439-442.
- 35 9) Frankenfield D. Energy expenditure and protein requirements after traumatic injury. *Nutr Clin Pract.*
36 2006;21:430-437.

- 1 10) Tamura T, Yatabe T, Yokoyama M, et al. Current status of studies about optimal composition of
2 amino acid and protein for ICU patients: systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42:806-7.

3

4

For Public Comment

1 B. 経腸栄養

2 1. 経腸栄養の開始時期

3 CQ1.

4 経腸栄養の開始時期はいつが望ましいか？

5 A1.

6 重症病態管理開始後可及的に 24 時間以内、遅くとも 48 時間以内に経腸栄養を開始する事を推奨する。

7 (1B)(作成方法 A)

8

9 <解説>

10 重症患者に対する早期経腸栄養開始により、感染性の合併症減少および死亡率低下が指摘されて
11 いる。Heyland らは 16 の RCT を対象としたメタアナリシスを行い、感染症を有意に減少させることを示し
12 ている¹⁾。Doigs らも外傷、熱傷、肺炎、重症症例を対象とした研究のメタアナリシスを行い、24 時間以内
13 の早期経腸栄養開始は有意に死亡率を下げるとしている²⁾。理論的背景としては、重症患者では腸管
14 の透過性が亢進することが知られており、全身の炎症反応から生じると考えられ³⁾、この腸管透過性亢
15 進と感染症の重症度は比例する⁴⁾。早期経腸栄養により感染症が減少し、その効果は重症度が高い患
16 者においてより大きいと考えられている⁵⁾⁶⁾。また、早期経腸を行った群では重症患者で見られる吸収能
17 の低下が改善することが示されており⁷⁾、消化管機能を保つことが示唆されている。

18

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

25 また、48 時間以内に栄養投与を開始した群では、それ以降と比して予後が改善した事を示したコホー
26 ト研究がある⁵⁾⁶⁾。特にアパッチスコアが 25 以上の群で予後が改善した研究⁶⁾もあり、重症群において早
27 期経腸栄養は予後改善につながると考えられる。24 時間未満とそれ以降、および 48 時間未満とそれ以
28 降の経腸栄養開始群でそれぞれ比較検討したが両比較とも結果は変わらなかった⁶⁾。これらから 24 時
29 間以内でより効果が高い可能性があるが、48 時間以内の開始を早期と考える場合が多い。以上より、
30 ICU 入室 24-48 時間以内に経腸栄養を開始する事を推奨する。

31

32 <文献>

33 1) Heyland DK, Critical Care Nutrition, Canadian Clinical Practice Guideline

34 [serial on the Internet] 2015 Jun[cited on march 2013] Available from:

35 <http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/2.0.pdf>

36

1 2) Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al. Early enteral nutrition reduces mortality in trauma patients
2 requiring intensive care: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Injury*,2011;42:50-6

3
4 3) Hietbrink F, Besselink MG, Renooij W, et al. Systemic inflammation increases intestinal
5 permeability during experimental human endotoxemia. *Shock* 2009;32:374-8.

6 4) Ziegler TR, Smith RJ, O' Dwyer ST, et al. Increased intestinal permeability associated with infection
7 in burn patients. *Arch Surg* 1988;123:1313-9

8 5) Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early Enteral Nutrition and Outcomes of Critically Ill Patients Treated
9 With Vasopressors and Mechanical Ventilation. *Am J Crit Care* 2010;19:261-268

10
11 6) *Artinian V, Krayem H, and DiGiovine B.* Effects of Early Enteral Feeding on the Outcome of
12 Critically Ill Mechanically Ventilated Medical Patients. *Chest* 2006;129:960-7

13
14 7) Nguyen NQ, Besanko LK, Burgstad C, et al. Delayed enteral feeding impairs intestinal carbohydrate
15 absorption in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012;40:50-4.

16 8) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, et al. Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically
17 Ill Adults.(CALORIES trial) *N Engl J Med* 2014 30;371:1673-84

18 9) Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric
19 intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004;23:527-32

20
21 10) Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, et al. Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability
22 and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999;25:157-61

23
24 11) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in
25 patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:145-9

26
27

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

2 不安定な循環動態

CQ2-1.

不安定な循環動態での経腸栄養は可能か？

A2-1.

高容量の昇圧剤投与、大量輸液、大量輸血が必要な場合等、循環動態不安定な患者に対しては、蘇生されて血行動態が安定するまでは経腸栄養の開始を控えることを弱く奨める。(2C)(作成の方法 F-1)

<解説>

本研究に参考に出来る RCT はない。

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

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

また、低酸素状態の栄養投与の安全性などは未確定である。ARDS患者における栄養投与の多寡⁸⁾が生命予後に影響しなかった報告もあるが、目標栄養投与量の55%程度を投与された群は85%投与群よりも生命予後が改善した報告¹⁷⁾もあり、明確な推奨は出来ない。(ただし後者の研究において、経腸栄養のみ投与された群は全症例の約半分であるため、純粋な経腸栄養のみ投与での予後に対する研究ではない。)

<文献>

- 1) Khalid I, Doshi P, DiGiovine B. Early Enteral Nutrition and Outcomes of Critically Ill Patients Treated With Vasopressors and Mechanical Ventilation. Am J Crit Care 2010;19:261-8
- 2) Mancl EE, Muzevich KM. Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013;37:641-51

- 1
- 2 3) Rai SS, O'Connor SN, Lange K, et al. Enteral nutrition for patients in septic shock: a retrospective
3 cohort study. Crit Care Resusc 2010 ;12:177-81
- 4 4) Berger MM, Revelly JP, Cayeux MC, et al. Enteral nutrition in critically ill patients with severe
5 hemodynamic failure after cardiopulmonary bypass. Clin Nutr 2005;24:124-32
- 6 5) Berger MM, Berger-Gryllaki M, Wiesel PH, et al. Intestinal absorption in patients after cardiac surgery.
7 Crit Care Med 2000 ;28:2217-23
- 8 6) McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the provision and assessment of
9 nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and
10 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr
11 2009;33:277-316
- 12 7) Jiménez Jiménez FJ, Cervera Montes M, Blesa Malpica AL; Metabolism and Nutrition Working Group
13 of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary units. Guidelines for specialized
14 nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus
15 SEMICYUC-SENPE:Cardiac patient. Nutr Hosp 2011;26(Supl.2):76-80
- 16 8) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute
17 lung injury: the EDEN trial. JAMA 2012;307:795-803
- 18 9) Braunschweig CA, Sheean PM, and Peterson SJ, et al. Intensive Nutrition in Acute Lung Injury:A
19 Clinical Trial (INTACT). JPEN Journal of Parenter and Enteral Nutr 2014 [Epub ahead of print]

20
21
22
23 Q2-2.

24 循環不全時の経腸栄養投与時の注意点は何か？

25 A2-2.

26 投与する場合は低容量の持続投与にて開始し、栄養投与開始後のショック、非閉塞性腸管壊死などの
27 発症に留意することを強く推奨する。(1D)

28 循環動態の変動などが生じた場合は経腸栄養の中断を考慮することを強く推奨する。(1D)

29 (作成方法 F-1)

30
31 解説

32 本項目も参考になる RCT は存在しない。

33 重症患者では非閉塞性腸管虚血及び非閉塞性腸管壊死を発症する事があり、経腸栄養の
34 施行によりリスクが上昇する可能性がある。細心の注意を払って経腸栄養を行うべきである。また、輸
35 液やカテコラミンの増量が必要になるなど、蘇生が必要な状態に陥った場合は経腸栄養を中止する事
36 を考慮するべきであろう。

1 循環動態不安定な症例では腸管血流が低下している。その状態で経腸栄養が投与された
2 場合に消化管での酸素消費量の増大¹⁾を生じ、腸管血流は増加する。しかし低心拍出量や血行障害下
3 では需要に見合う腸管血流の増加が難しく、結果として血圧低下の他、腸管虚血、壊死を引き起こすこ
4 とがある。ただ、虚血性腸炎を発症した症例のうち60%はカテコラミンを使用しておらず血圧も正常で
5 あった報告²⁾もあり、発症予測は非常に難しい。カテコラミンによる腸管血流への影響は明確ではなく³⁾⁴⁾、
6 腸管虚血を生じる危険がある投与量の閾値などは不明である。また安全な経腸栄養投与量の閾値など
7 も不明であるため、循環不全の状態での経腸栄養は10-20mL/h程度の低容量持続投与にて開始し、
8 状態を見ながら漸増することが望ましいと考えられる。

9 発症のリスクファクターについては以下のことが考えられている。症例検討から、幽門後栄
10 養をカテコラミン投与中の重症患者に投与した場合、腸管虚血の発症率は0.29-1.14%⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾とされ、経
11 胃栄養よりも高い発症率と考えられる。また術後、外傷、熱傷の症例がハイリスクと考えられる²⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

12 高浸透圧もしくは食物繊維が豊富な栄養剤は消化管への血流を更に増加させると考えら
13 れており³⁾¹⁰⁾、よりリスクが上昇する可能性があるが、その裏付けとなるRCTは存在しない。

14 腸管虚血の症状には、経腸栄養投与開始後の血圧低下、腹部膨満、胃残上昇、胃管から
15 の逆流増加、便減少、腸管蠕動減少、代謝性アシドーシス増加などがあり、それらが生じた場合腸管虚
16 血を疑い、精査する必要がある¹¹⁾。

18 <文献>

19 1) Kazamias P, Kotzampassi K, Koufogiannis, et al. Influence of enteral nutrition-induced splanchnic
20 hyperemia on the septic origin of splanchnic ischemia. *W J Surg* 1998;22:6-11

21 2) Marvin RG, McKinley BA, McQuiggan M, et al. Nonocclusive bowel necrosis occurring in critically ill
22 trauma patients receiving enteral nutrition manifests no reliable clinical signs for early detection. *Am J*
23 *Surg* 2000;179:7-12

24 3) Krejci V, Hildebrand L, Sigurdsson G. Effects of epinephrine, norepinephrine, and phenylephrine on
25 microcirculatory blood flow in the gastrointestinal tract in sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:1456-63

26 4) Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle D, et al. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic
27 shock. *Crit Care Med* 1997;25:399-404

28 5) Munshi IA, Steingrub JS, Wolpert L. Small bowel necrosis associated with early postoperative jejunal
29 tube feeding in a trauma patient. *J Trauma*. 2000;49:163-165

30 6) Schloerb PR, Wood JG, Casillan AJ, Tawfik O, Udobi K. Bowel necrosis caused by water in jejunal
31 feeding. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:27-9

32 7) Messiner R, Griffen M, Crass R. Small bowel necrosis related to enteral nutrition after duodenal
33 surgery. *Am Surg*. 2005;71:993-5

34
35 8) Melis M, Fichera A, Ferguson MK. Bowel necrosis associated with early jejunal tube feeding: A
36 complication of postoperative enteral nutrition. *Arch Surg* 2006;141:701-4

- 1 9) Spalding DR, Behranwala KA, Straker P, et al.. Non-occlusive small bowel necrosis in association
2 with feeding jejunostomy after elective upper gastrointestinal surgery. *Ann R Coll Surg Engl*
3 2009;91:477-82
4
5 10) Siregar H, Chou CC. Relative contribution of fat, protein, carbohydrate and ethanol to intestinal
6 hyperemia. *Am J Physiol* 1982;242:G27
7 11) McClave SA, Chang WK. Feeding the hypoten-sive patients: does enteral feeding precipitate or
8 protect against ischemic bowel? *Nutr Clin Pract.*2003;18:279-84
9
10

For Public Comment

3 栄養チューブの留置位置の選択と経十二指腸チューブの挿入法

CQ3-1.

経腸栄養施行の際、経胃投与よりも、十二指腸以遠から投与されるべきか？

A3-1.

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

<解説>

幽門後投与による利益に関しては、臨床データでは多様な結果¹⁾²⁾³⁾⁴⁾を呈しており、Heyland⁵⁾ら、また Zhang⁶⁾ら、Jiyong⁷⁾らおよび Alhazzani⁸⁾らによるそれぞれのメタアナリシスでは、十二指腸以遠からの投与により肺炎の減少、もしくは栄養投与量の増大を認めている。ただ、死亡率には影響しない。本委員会でもメタアナリシスを行ったが、死亡率は OR,1.04;95%CI,0.86-1.26;I²=0%;P=0.672 と差はなく、肺炎の発症は幽門後栄養にて有意に減少した。(OR,0.71;95%CI,0.58-0.86;I²=0%;P<0.001)(図 2B-1 , 図 2B-2, 表 2B-1)

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

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

<文献>

1) Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, et al. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. *Crit Care Med* 2012;40:2342-8

2) White H, Sosnowski K, Tran K, et al. A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients. *Crit Care* 2009;13:R187

3) Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T, et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med* 2010;36:1532-9

4) Hsu CW, Sun SF, Lin SL, et al. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit patients: a prospective, randomized, clinical study. *Crit Care Med* 2009 ;37:1866-72

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

6) Zhang Z, Xu X, Ding J, et al. Comparison of Postpyloric Tube Feeding and Gastric Tube Feeding in Intensive Care Unit Patients: A Meta-Analysis *Nutr Clin Pract* 2013; 28:371-80

1 7) Jiyong J, Tiancha H, Huiqin W, et al. Effect of gastric versus post-pyloric feeding on the incidence of
2 pneumonia in critically ill patients: observations from traditional and Bayesian random-effects
3 meta-analysis. Clin Nutr 2013;32:8-15

4 8) Alhazzani W, Almasoud A, Jaeschke R, et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult
5 critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care 2013
6 2;17:R127

7 9) Huang HH, Chang SJ, Hsu CW, et al. Severity of illness influences the efficacy of enteral feeding
8 route on clinical outcomes in patients with critical illness. J Acad Nutr Diet 2012;112:1138-46

9
10 CQ3-2.

11 十二指腸以遠への栄養チューブ挿入法は？

12 A3-2.

13 成人で盲目的に行う場合は空気を注入する方法を弱く推奨する。(2D)

14 胃蠕動が低下している症例では胃蠕動促進薬の使用を弱く推奨する。(2D)

15 小児では胃蠕動促進薬を使用しないことを弱く推奨する。(2D)

16 (作成方法 G)

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

18
19 <解説>

20 幽門後に栄養チューブを挿入する際、エリスロマイシンやメクロプラミドなどの腸管蠕動促
21 進薬を投与する、または、更に空気を胃内に充満させて盲目的に挿入する、もしくはそれらの併用の上
22 での挿入法が知られ、比較研究もされている。が、背景および結果も多様であり、質の高い研究はない。
23 14の研究に関する Pairwise meta-analysis をおこなったシステマティックレビュー¹⁾が一つあり、その結
24 果では、成人では胃蠕動薬は成功率を高める(OR:2.263;95%CI1.140-4.490,p=0.02)。また、空気を注入す
25 る方法も成功率を高める(OR:3.462;95%CI:1.63-7.346,p=0.001)。しかし、胃蠕動が低下していない症例で
26 は胃蠕動薬は効果が低い。小児では、胃蠕動薬は効果が低いとされている。

27 研究は多様であり、成人の重症症例において胃蠕動薬の有効性を標準的挿入法と比較した
28 研究²⁾³⁾⁴⁾が3つあり、一つ³⁾を除いて胃蠕動薬群では幽門後挿入成功率が有意に高い。また、空気注入
29 と標準挿入法を比較した研究は1つ⁵⁾有り、空気注入は有効であった。胃蠕動薬と空気注入の比較研
30 究は2つあり⁶⁾⁷⁾、ともに空気注入群で有意に成功率が高い。非重症症例における消化管蠕動薬使用
31 群とプラセボ群もしくは非介入なし群との比較研究では、症例数が少ない1つの研究⁸⁾で蠕動薬群で有
32 意に成功率が高いが、残りの2つ⁹⁾¹⁰⁾で明確な差は無く、有効性は認められなかった。

33 重症小児症例では、空気注入と標準挿入法の比較研究が2つあり、ともに空気注入群にお
34 いて成功率が高いが、うち一つで統計学的有意差はなく¹¹⁾、もうひとつではある¹²⁾。胃蠕動薬と標準群
35 の比較研究¹³⁾¹⁴⁾では差が無かった。これらから、小児においては胃蠕動薬の使用を避けることを推奨す
36 る。その他に、電磁気によって先端の位置を視覚化して栄養チューブを挿入する機器と内視鏡による幽

1 門後栄養の比較研究があり¹⁵⁾、挿入成功確率、スピードとも差が無かった。Tiger tube と内視鏡の比較
2 ¹⁶⁾では、十二腸挿入成功率が内視鏡で有意に高かった。

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

6 <文献>

7 1) Tiancha H, Jiyong J, Min Y. How to Promote Bedside Placement of the Postpyloric Feeding Tube: A
8 Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2014
9 published online 21 August 2014

10 2) Whatley K, Turner WW Jr, Dey M, Leonard J, Guthrie M. When does metoclopramide facilitate
11 transpyloric intubation? JPEN J Parenter Enteral Nutr 1984;8:679-81

12 3) Heiselman DE, Hofer T, Vidovich RR. Enteral feeding tube placement success with intravenous
13 metoclopramide administration in ICU patients. Chest.1995;107:1686-8

14 4) Kalliafas S, Choban PS, Ziegler D, Drago S, Flancbaum L. Erythromycin facilitates postpyloric
15 placement of nasoduodenal feeding tubes in intensive care unit patients: randomized, double-blinded,
16 placebo-controlled trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1996;20:385-8

17 5) Griffith DP, McNally AT, Battey CH, et al. Intravenous erythromycin facilitates bedside placement of
18 postpyloric feeding tubes in critically ill adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.
19 Crit Care Med 2003;31:39-44

20 6) Salasidis R, Fleiszer T, Johnston R. Air insufflation technique of enteral tube insertion: a randomized,
21 controlled trial. Crit Care Med 1998;26:1036-9

22 7) Lenart S, Polissar NL. Comparison of 2 methods for postpyloric placement of enteral feeding tubes.
23 Am J Crit Care 2003;12:357-60

24 8) Stern MA, Wolf DC. Erythromycin as a prokinetic agent: a prospective, randomized, controlled study
25 of efficacy in nasoenteric tube placement. Am J Gastroenterol 1994;89:2011-3

26 9) Kittinger JW, Sandler RS, Heizer WD. Efficacy of metoclopramide as an adjunct to duodenal
27 placement of small-bore feeding tubes: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. JPEN J
28 Parenter Enteral Nutr 1987;11:33-7

29 10) van den Bosch S, Witteman E, Kho Y, et al.. Erythromycin to promote bedside placement of a
30 self-propelled nasojejunal feeding tube in non-critically ill patients having pancreatitis: a randomized,
31 double-blind, placebo-controlled study. Nutr Clin Pract 2011;26:181-5

32 11) Da Silva PS, Paulo CS, de Oliveira Iglesias SB, et al. Bedside transpyloric tube placement in the
33 pediatric intensive care unit: a modified insufflation air technique. Intensive Care Med 2002;28:943-6

34 12) Spalding HK, Sullivan KJ, Soremi O, et al. Bedside placement of transpyloric feeding tubes in the
35 pediatric intensive care unit using gastric insufflation. Crit Care Med 2000;28:2041-4

36 13) Gharpure V, Meert KL, Sarnaik AP. Efficacy of erythromycin for postpyloric placement of feeding

1 tubes in critically ill children: a randomized, double-blind, placebo controlled study. JPEN J Parenter
2 Enteral Nutr 2001;25:160-5

3 14) Phipps LM, Weber MD, Ginder BR, Hulse MA, Thomas NJ. A randomized controlled trial comparing
4 three different techniques of nasojejunal feeding tube placement in critically ill children. JPEN J
5 Parenter Enteral Nutr 2005;29:420-4

6 15) Holzinger U, Brunner R, Miehsler W. Jejunal tube placement in critically ill patients: a prospective,
7 randomized trial comparing the endoscopic technique with the electromagnetically visualized method.
8 Crit Care Med 2011;39:73-7

9 16) Holzinger U, Kitzberger R, Bojic A, Comparison of a new unguided self-advancing jejunal tube with
10 the endoscopic guided technique: a prospective, randomized study. Intensive Care Med
11 2009;35:1614-8

12

13

For Public Comment

1 4 経腸栄養の目標投与エネルギー

2 CQ4.

3 入室後早期の経腸栄養の至適投与エネルギー量は？

4 A4-1.

5 病前に栄養障害が無い限り、初期の1週間は消費エネルギーに見合う投与量を目指さないことを
6 弱く推奨する。(2D)(作成方法 D)

7 A4-2.

8 栄養障害が認められる症例群に対する推奨および 500kcal/日程度の低容量の経腸栄養の推奨
9 にはデータが不十分である。(unknown field)

10

11 <解説>

12 用語の定義について

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

16 Underfeeding:以下の1,2を含む

17 1) 低容量経腸栄養(いわゆる trophic feeding,<500kcal/day 程度の経腸栄養を投与)

18 2) 軽度エネルギー制限投与(推定された消費エネルギーの 66%程度までを投与する事を目標と
19 する)

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

21 3) 標準投与(少量の持続投与から開始し、消費エネルギーの 100%投与を目標とする)

22 4) 消費エネルギー投与(消費エネルギーの 100%の投与から開始し、胃残量が増えるなどの不耐
23 症状が出た際に減量する)

24

25 (1)Underfeeding に関する研究

26 Underfeeding の推奨に関しては、対象となる RCT が Rice (EDEN
27 trial)¹⁾²⁾,Arabi³⁾,Charles⁴⁾らの研究のみであり、また大規模観察研究では上記の研究と逆の結果を
28 示しているものもあり、未だ明確な推奨を行うにはデータが不足している。

29 (1-1)低容量経腸栄養に関する研究

30 EDEN trial¹⁾は ARDS 症例を対象としており、一日 500kcal 程度の低容量経腸栄養を 6
31 日間行った群では目標量を目指して 1300kcal/day を投与した群(標準投与群)と比して、消化管係
32 合併症を減らし、生命予後には影響しなかった。BMI が 25-35 の範囲の症例群では投与エネルギー
33 と予後に関連がなかったことを示した観察研究があることを考慮すると⁵⁾、以下の理由から本研

1 究に基づいて低容量経腸栄養を推奨することはできない。1)これらの本研究の対象群では BMI
2 が約 30 と高い、2)EDEN trial では、生命予後は改善されなかった、3)EDEN trial では、利益は消
3 化管系合併症が低減するのみである、4)身体、精神機能的には両群に差はみられなかったが⁶⁾、
4 1 年後までのリハビリ施設への入所の確率が低容量経腸栄養群にて有意に高いこと(57/259 例
5 (23%)vs30/228 例(14%), $p=0.01$)から、標準投与群が 1 年後の機能予後が良好である可能性がある
6 ⁷⁾。また、EDEN trial に参加したうちの 2ICU のみで行った phase2 研究²⁾では、低容量経腸栄養群
7 は標準投与群に比較して、転院する確率が高いが、退院する確率は低く、低容量経腸栄養群で
8 は機能予後の低下の可能性がある事が示されている。また、EDEN trial は OMEGA trial と同時に
9 2×2 で行われた要因試験である。OMEGA trial の早期終了以降は EDEN trial のみに登録された
10 症例群にて研究を行ったが、EDEN trial の初期の症例のうち、OMEGA trial にも含まれた症例で
11 は、EDEN trial で規定されたエネルギーに加えて OMEGA trial での試薬もしくはコントロール剤に
12 よる 480 kcal/day のエネルギーが投与されているため、厳密な低容量経腸栄養とは言えない事に
13 は注意する必要がある。

14 (1-2)軽度エネルギー制限に関する研究

15 上記の 500kcal/day 程度の経腸栄養を投与した低容量経腸栄養に関する研究に比
16 して、より軽度エネルギー制限群と標準投与群を比較した研究が2つある。人工呼吸器を必要とし
17 た症例を対象に行われた、Arabi らの研究³⁾では、最終投与エネルギー目標量の 60%程度を目標
18 とした群では 100%を目標とした群よりも院内死亡率が低かった。なお、本研究で実際に投与でき
19 た量はそれぞれ目標の 50%、70%程度であった。また、Charles⁴⁾らも外科手術後の症例群に於いて
20 5 日間、25-30kcal/kg/day を目標とした群(図 2B-3 では Fullfeeding 群として解析した)とその 50%
21 程度を目標とした群を比較し、実際は目標の 68.4%程度と 49%程度の投与の比較であったが、特に
22 予後に差は認めていない。

23 両研究において BMI は 28-33 程度と高く、平均 50 歳代と若く、もともと栄養療法による
24 予後改善は期待しにくい患者群⁵⁾であった事は銘記されるべきである。

25 また、BMI が 23-24 程度の内科系重症患者を対象に、12kcal/kg/day のエネルギー量、
26 1.4g/kg/day の蛋白投与を行った群と、それぞれ 14kcal/kg/day、0.74g/kg/day の投与を行った群
27 を比較した研究⁸⁾では、前者、すなわち高タンパク群において入室後 48 時間での SOFA スコアの
28 低下が有意に大きかったが、他の臨床的なパラメーターに有意な差はなかった。本研究では投与
29 エネルギーの差は少なく、投与蛋白量において有意な差があることから投与タンパク量の違いに
30 焦点を当てた研究と考えるべきであること、解析に per protocol を使用していること、症例数が少
31 ないこと、APACHE2 スコアが 15 程度であり重症度が低かったことなどに注意が必要であろう。

32
33 (2)消費エネルギー量に見合う量を ICU 入室直後より投与した群(消費エネルギー量投与群)と標

1 準投与群の比較

2 上記の投与エネルギーを制限した研究群と対照的に、カロリー負債を減らすことを目
3 的に初期から消費エネルギーに見合うエネルギー量を投与した研究が2つある。頭部外傷症例⁹⁾
4 において投与カロリーが多かった消費エネルギー量投与群で機能予後の改善を示した。しかしな
5 がら、一般的な重症患者を対象にした研究¹⁰⁾においては標準投与群において介入期間中で
6 2000-3000kcal 程度のエネルギー負債が生じたが、予後の悪化はみられなかった。これより ICU
7 入室直後より消費エネルギーを完全に補充することを推奨するにはデータが不十分である。

8 以上のエネルギー投与量に関する研究をまとめたメタアナリシスの結果¹¹⁾では、
9 Underfeeding 群と Fullfeeding 群では生命予後に関する差は無く
10 (OR,0.94;95%CI,0.74-1.19; $I^2=26.6\%$;P=0.61)、サブグループ解析で目標投与量の33-66%程度を投与
11 した低容量経腸栄養群は、90-100%投与群よりも生命予後の改善を認めた。

12 本ガイドライン作成委員会にて死亡率及び肺炎の発症率に関してメタアナリシスを行っ
13 た。(図2B-3、4、5、表2B-2)メタアナリシスに含まれたのは死亡率に関しては EDEN trial,EDEN
14 phase2 trial (2施設),Arabiら、Desachyら、Taylor および Charlesらの研究、肺炎に関しては EDEN
15 trial,EDENphase2 trial(2施設),Taylor および Charlesらの研究、全感染に関しては EDEN phase2
16 trial(2施設),Taylor および Charlesらの研究を対象とした Fullfeeding 群に対して Underfeeding 群
17 は死亡率 (OR,0.94;95%CI,0.79-1.12; $I^2=0\%$;P=0.49)、肺炎発症率 (OR1.1 ;95%
18 CI,0.86-1.4; $I^2=4\%$;p=0.46)、全感染症発症率(OR,0.92;95%CI, 0.70-1.22; $I^2=59.6\%$;P=0.57)とも有意な差
19 を示さなかった。(図2B-3, 図2B-4, 図2B-5, 表2B-2)

20 これらに対し、各施設で決定された個々の症例の目標投与量に近いエネルギー、蛋白
21 投与によって敗血症症例においては予後が改善することを示した前向き観察研究¹²⁾がある。
22 HeylandらによるICUにおける国際栄養調査の症例の中で、敗血症の診断名で、経腸栄養のみで
23 エネルギー投与された、3日以上ICUに在室した症例を2次分析した研究である。症例数は2270
24 例、平均年齢は61歳、平均BMIは27.6である。本研究では、例えば平均投与エネルギーが
25 500kcal/日と1500kcal/日の比較など、投与エネルギーの1000kcal/日の増加により、60日死亡
26 率がオッズ比0.61と低下する事を示した(95%confidence interval 0.48-0.77,p<0.001)。本研究は、
27 症例数は多いが前向きランダム化試験ではなく、今回の検討に与える影響は小さいが留意する
28 必要がある。

29 以上より、相反する研究結果も出ているが、RCT およびそれらのメタアナリシスの結果
30 より、病前の栄養状態が良い症例群においては、集中治療室入室数日間、消費エネルギーの
31 100%に見合う量を投与しない事により生命予後および感染発症リスクの悪化は生じず、消化管系
32 の合併症は減少すると考えられ、消費エネルギーの33%から66%までを投与する事により、
33 90-100%を目指すよりも生命予後が改善する可能性がある。これから、現状においてはBMIが25

1 以上など、病前の栄養状態が良好であった重症症例に対しては ICU 入室直後より消費エネルギー
2 を全て補うことは推奨されない。

3 ただし、Underfeeding の実施期間に関しては明確な指標はない。EDEN trial¹⁾では6日
4 間、Charles らの研究⁴⁾では5日間である。

5 また、熱傷症例においては、深度 2-3 度、体表面積の 10-80%の熱傷患者に体重あたり
6 1日に30kcal/kgを投与した群とそれ未満の群では死亡率が5.3%対32.6%であったという観察研
7 究¹³⁾がある。熱傷症例においては、その消費エネルギーの大きさより Underfeeding は推奨されな
8 い。ESPEN burn recommendation¹⁴⁾では、熱傷はその炎症反応の強さにより消費エネルギーが高
9 くなるが時期によって変動するため、可能であれば間接熱量計を使用して消費エネルギーを測定
10 すること、計算式を使用する場合は Toronto 式の使用を推奨している。Harris-Benedict 式を使用
11 してそれにストレス係数を用いて調整することは不正確であるため推奨されていない。ただ、い
12 ずれにしても強いエビデンスに基づいた推奨ではないことに留意する必要がある。

13 14 (3)補助的静脈栄養の開始時期について

15 また、エネルギー負債の程度と予後悪化に関しては関連があること¹⁵⁾¹⁶⁾が以前より指
16 摘があるが、経腸栄養では投与量は不十分になりやすい。現状では静脈栄養の至適開始時期を
17 規定できる研究はないが、今現在の研究ではおおむね ICU 入室 1 週間を過ぎると静脈栄養を開
18 始し、エネルギー負債の軽減を図っている。これから、消費カロリーの 33.3%以下の投与量が続く
19 状況が 1 週間以上過ぎるとエネルギー負債の増大を防止するため、静脈栄養を開始する事は肯
20 定されよう。詳細はセクション C(静脈栄養の項)を参照されたい。

21
22 注1:このセクションの CQ は「経腸栄養は十分に投与できる状態で、どのくらいの量を投与するべ
23 きか」であるが、セクション C(静脈栄養の項)での、経腸栄養投与量が目標値に達しない場合の
24 静脈栄養における CQ は「経腸栄養がどれだけ投与されていれば静脈栄養は不要か」であり、こ
25 の2つは本質的に異なる CQ であることを認識していただきたい。

26 注2:文献 1)内の trophic feeding の訳として、本委員会では Underfeeding(低容量経腸栄養)を
27 あてる事とした。Trophic は'栄養'を意味するため、直訳は出来ず、また結局のところ消費エネル
28 ギーに比して少ないエネルギー量の経腸的投与により腸管免疫や腸管粘膜の保全を図る事を指
29 すことによる。

30 31 32 <文献>

33 1) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with

- 1 acute lung injury: the EDEN trial. JAMA 2012;307:795–803
- 2 2) Rice TW, Mogan S, Hays MA et al. A Randomized Trial of Initial Trophic versus Full-Energy
- 3 Enteral Nutrition in Mechanically Ventilated Patients with Acute Respiratory Failure. Crit Care
- 4 Med 2011; 39: 967–74
- 5 3) Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS,et al. Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in
- 6 critically ill patients: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2011;93:569–77
- 7 4) Charles EJ, Petroze RT, Metzger R,et al. Hypocaloric compared with eucaloric nutritional
- 8 support and its effect on infection rates in a surgical intensive care unit: a randomized controled
- 9 trial Am J Clin Nutr 2014;100:1337–43
- 10 5) Alberda C, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical
- 11 outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study.
- 12 intensive care medicine 2009;35:1728–37
- 13 6) Needham DN, Dinglas VD, Morris PE, et al. Physical and Cognitive Performance of Patients
- 14 with Acute Lung Injury 1 Year after Initial Trophic versus Full Enteral Feeding EDEN Trial
- 15 Follow-up Am J Respir Crit Care Med 2013;188:567–76
- 16 7) Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al. One year outcomes in patients with acute lung
- 17 injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: prospective follow-up of EDEN
- 18 randomised trial. BMJ 2013 19;346:f1532
- 19 8) Rugeles SJ, Rueda JD, Díaz CE,et al. Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the
- 20 critically ill patient: A randomized controlled clinical trial.Indian J Crit Care Med. 2013;17:343–9
- 21 9) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C,et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine
- 22 the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated
- 23 patients suffering head injury. Crit Care Med 1999;27:2525–31
- 24 10) Desachy A, Clavel M, Vuagnat A, et al. Initial efficacy and tolerability of early enteral
- 25 nutrition with immediate or gradual introduction in intubated patients. Intensive Care Med
- 26 2008;34:1054–9
- 27 11) Choi EY, , Park DA, Park J. Calorie Intake of Enteral Nutrition and Clinical Outcomes in
- 28 Acutely Critically Ill Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.JPEN
- 29 J Parenter Enteral Nutr2014 [Epub ahead of print]
- 30 12) Elke G, Wang M, Weiler N., et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral
- 31 nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary
- 32 analysis of a large international nutrition database. Critical Care 2014, 18:R29
- 33 13) Rimdeika R, Gudaviciene D, Adamonis K, The effectiveness of caloric value of enteral

- 1 nutrition in patients with major burns. Burns 2006 ;32:83-6
- 2 14) Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: Nutritional
- 3 therapy in major burns. Clinical Nutrition ;32:497-502
- 4 15)Dvir D, Cohen J, Singer P. Computerized energy balance and complications in critically ill
- 5 patients: An observational study. Clin Nutr 2006;25:37-44
- 6 16) Villet S, Chiolero RL, Bollmann MD,et al. Negative impact of hypocaloric feeding and energy
- 7 balance on clinical outcome in ICU patients. Nutrition 2005; 24: 502-509

For Public Comment

1 C. 静脈栄養

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

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

10 1) 検索式 ((Parenteral) AND (randomized OR randomised) AND ((acute AND (ill OR illness)) OR
11 (critically ill) OR (ICU) OR (sepsis) OR (intensive care)) で972論文が抽出された。

12 2) その中から英語文献でない論文83編、Review168編、およびLetter19編を削除し、最終的に700
13 の論文を検討対象とした。

14 3) その対象論文に対し、2名の委員が各抄録を確認し、ヒトを対象にしたRCTであり、かつ静脈栄
15 養の栄養投与量あるいは開始時期を検討した研究を選別し、最終的に117編が抽出された。

16 4) その時点で今回のSystematic Reviewで検討する点を

17 CQ1; 静脈栄養を開始すべき症例は？

18 CQ2; 経静脈栄養の開始時期は？

19 CQ3; 静脈栄養時の投与エネルギー量はどの程度か？

20 CQ.4; 静脈栄養時の組成は？

21 とし、現在のevidenceで提示可能な情報を集積することとした。

22 5) 117編のfull textを取り寄せ委員6名で、対象患者構成、組み込み人数、静脈栄養の介入方法
23 (開始時期、投与量、組成 等)、結果(死亡率、感染症発生率、人工呼吸器装着日数、ICUおよび
24 在院日数 等)を一覧表としてデータベース化した。

25 6) 結果的に6論文が「経腸栄養が出来ない場合の静脈栄養」に関して根拠のある検討をした論文
26 であった(データベースの完成)。(表2C-1参照)。

27 7) データベース作成後の SR 委員会会議で、Systematic Review で選択された 6 論文を委員で検
28 討した。結果、本ガイドラインの静脈栄養の推奨作成の参照とすべきは、以下の 3 論文であると結
29 論を得た^{1~3)}。

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

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

32

33 **Early PN Trial¹⁾**: EPaNIC Trial の後に発表された論文である。患者内訳では、内科系、外科系症例

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

6
7 **EPaNIC Trial²⁾**: 北米(アメリカおよびカナダ)と欧州のガイドラインにおいて、経腸栄養不足時の静
8 脈栄養開始の推奨時期(北米:最初の 1 週間は行わない[late PN]、欧州:十分なエネルギー摂取
9 が出来ない場合には 2 日以内に開始する[early PN])に差異があった。この問題の解決のため
10 本研究が行われた。対象患者の多くが心臓外科術患者であり、術後の ICU 在室日数も 3-4 日と、
11 他の 2 つの研究(他はそれぞれ約 8 日、13 日)と比べても短い。これは、重症患者ではなく術後
12 ICU 患者を中心とした研究であると考えられる。栄養組成は、初期 2 日間の静脈栄養はブドウ糖
13 のみが投与され、それ以後は 3 大栄養素を含有した TPN 製剤が用いられている。またこの研究の
14 み血糖値管理に、現状で推奨されていない強化インスリン療法が用いられている。結果は、early
15 PN 群で死亡率にこそ差が無かったが、新たな感染症の増加、人工呼吸器装着期間の延長、ICU
16 在室日数の延長を認めた。また、外科的な理由で早期経腸栄養が禁忌であり、7日目まで実施出
17 来なかった 517 名においても、early PN 群で感染症発生頻度の増加、在室日数の延長を認めた。
18 本論文のエビデンス評価は、術後 ICU 患者を中心とした研究であるため、クオリティーA(RCT が
19 相当)から 1 段階下げてクオリティーBとした。

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

30
31 検討 3 論文の対象患者はいずれも BMI28 前後であり、本邦の ICU 症例の BMI 分布とは異なっ
32 ており、そのまま当てはめるには注意を要する。

33 なお、systematic review による Forrest plot の図は、現在、論文作成中であり、アクセプトの後

1 公開する。

2

3

4

For Public Comment

1 C. 静脈栄養を開始すべき場合

2 1. 静脈栄養の適応

3 CQ1.静脈栄養の適応患者は？

4 A1. 重症化以前に低栄養がない患者では、初期 1 週間において、持続的な経腸栄養による投与
5 エネルギー量が平均 20kcal/時間以上の患者では、目標量達成を目的とした経静脈栄養を積極
6 的に行わない事を弱く推奨する。(2B)(作成方法 B)

7

8 <解説>

9 現状での研究結果は対立しており、この CQ に対し確定的な結論を出すことは困難である。その
10 上で、経腸栄養による最低投与エネルギー量の数値には、まず Early PN Trial の静脈栄養の介入
11 中止基準値を参考にした。Early PN Trial では入室 3 日以降に経腸(経口)栄養が 475kcal 以上で
12 あれば、静脈栄養を中止しても、予後は少なくとも悪化はしない。次に急性肺障害症例での初期
13 経腸栄養投与エネルギーの多寡を検討した EDEN study¹¹⁾(N=1000,年齢:52 歳,BMI:30,内科系疾
14 患:60%)を参考にした(図 2-C-1、文献 11)からの引用)。この研究は経腸栄養に限られるが、エ
15 ネルギー制限(Trophic)群(最低 400kcal/day,上限は必要カロリーの 25%)でも主要臨床 outcome
16 (人工呼吸器装着期間、60 日死亡率、感染症発生率)では、フル摂取群(最低 1300kcal/day,上限
17 は必要カロリーの 80%)と有意差が無かった。

18 以上から侵襲後 1 週間は、経腸栄養の投与量が平均 20kcal/時間以上の持続投与の患者では
19 経静脈栄養を行わないことを弱く推奨する。なお、経腸栄養が間欠投与時の至適静脈栄養投与
20 量に関する研究はない。

21

22

1 2.静脈栄養の開始時期

2 CQ.2 静脈栄養の開始時期は？

3 A2. 持続的な経腸栄養による投与エネルギー量が平均 20 kcal/時間未満の症例での静脈栄養
4 の開始時期は明確ではない。(Unknown field)(作成方法 B)

5
6 <解説>

7 侵襲下に産生されるストレスホルモン(グルカゴン、成長ホルモン、コルチゾール、およびサイト
8 カイン)の影響によりいわゆる内因性エネルギーが消費される。それは、貯蔵糖質であるグリコー
9 ゲン、体脂肪、体タンパクから動員供給されるが、肝臓で貯蔵されているグリコーゲンは 400kcal
10 であり、2 日以内に枯渇する(筋肉に貯蔵されているグリコーゲンは筋肉内でのみ消費される)
11 ^{12,13)}。以後体タンパクを節約し内因性脂肪を燃焼させるには、TCA サイクル中のオキサロ酢酸が
12 必須であり ¹⁴⁾、そのためには、最低限 400-600kcal/日(ブドウ糖 100-150g/日)を投与することで
13 30%の体タンパクの構成成分である糖原性アミノ酸消費が抑制できる ¹⁵⁾。その効果を期待して侵
14 襲時にもブドウ糖で 100-150g/日の投与が必要とされる。

15 侵襲早期の経静脈栄養の目的は、有害となる過剰栄養を避けつつ、摂取エネルギー不足によ
16 る悪影響 ¹⁶⁾¹⁷⁾を回避することにある。本 CQ に対して、以下の情報は参考にするべきと考えられ
17 る。

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

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

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

33 SPN Trial は、3 日目までにすでに経腸栄養で 1000kcal 程度が投与されているので、本項の検

1 討には適さない。

2 持続的な経腸栄養による投与エネルギー量が 475kcal/day(持続投与で約 20kcal/時)未満の
3 症例では、EPaNIC Trial では早期経静脈栄養は予後悪化を、Early PN trial では予後改善効果を
4 示しており、今のところ、どの時点で静脈栄養を開始するのが最適であるかに関して、エビデンス
5 に基づく推奨は行い得ない。最終的には、対象患者、3 大栄養素投与の開始日、目標エネルギー
6 投与量、経静脈栄養中止基準などを考慮し、個々の患者にとっての有益性を考慮し決定されるべ
7 きである。なお、経腸栄養が間欠投与時の静脈栄養の至適な開始時期に関する研究はない。

8

For Public Comment

1 3.投与エネルギー量

2 CQ3.静脈栄養の投与エネルギー量は？

3 A3.急性期における静脈栄養の至適投与エネルギー量は明確ではない。(Unknown field)(作成方
4 法 B)

5

6 <解説>

7 3つの論文とも、初期投与エネルギー量設定では、Haris-Benedict の計算式、もしくは簡易計算
8 式を用いている(ただし SPN Trial では、3日目に間接熱量測定の結果で修正)が、その各々の有
9 効性に関する検討はない。

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

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

23 また、SPN Trial では、Full 群で、3日目から7日目までの5日間に設定目標値に達する3大栄養
24 素含有の静脈栄養投与が行われ、感染症の発生が減少(9-28日目)、もしくは変化なし(1-28日
25 目)であり、静脈栄養補充の有害性は認められない。ただし、3日目の時点で、両群とも経腸栄養
26 が1000kcal/日程度投与されているおり、CQ1の推奨に従えば、SPN Trial の対象症例には静脈
27 栄養は必要ないと言える。よって、SPN Trial の結果からは、静脈栄養時の投与エネルギー量は
28 推測しがたい。

29 以上の考察より、静脈栄養の投与量は未解決の問題である。

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

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

3

4

5

For Public Comment

1 4.静脈栄養の組成

2 CQ4.静脈栄養時の組成はいかにすべきか？

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

5

6 <解説>

7 Early PN Trial とEPaNIC および SPN Trial の結果の比較から(表 2C-2 参照)、少なくともブドウ
8 糖単独の静脈栄養は推奨できない(アミノ酸、脂肪に関しては2A-4, 2E-1, 2E-2, 2E-3, 2F-4, 2F-5,
9 2F-6 を参照のこと)。

10

11 <文献>

12 1) Doig GS, Simpson F, Sweetman EA, et al. Early parenteral nutrition in critically ill patients with
13 short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial.
14 JAMA 2013; 309:2130-8.

15 2) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill
16 adults. N Engl J Med 2011; 365:506-17.

17 3) Heidegger CP, Berger MM, Graf S, et al. Optimisation of energy provision with supplemental
18 parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. Lancet
19 2013; 381: 385-93.

20 4) Casaer MP, Van den Berghe G. Nutrition in the acute phase of critical illness. N Engl J Med
21 2014;370:2450-1. 総説

22 5) Langouche L, Vander Perre S, Marques M, et al. Impact of early nutrient restriction during
23 critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a
24 randomized, controlled clinical study. J Clin Endocrinol Metab 2013 ;98 : 1006-13.

25 6) Singer P, Anbar R, Cohen J, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective,
26 randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. Intensive Care
27 Med 2011 ;37: 601-9.

28 7) Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, et al. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill.
29 Intensive Care Med 2000 ; 26: 893-900.

30 8) Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al. Early nutritional support in severe
31 traumatic patients. J Med Assoc Thai 1996 ;79: 21-6.

- 1 9) Sandström R, Drott C, Hyltander A, et al. The effect of postoperative intravenous feeding
2 (TPN) on outcome following major surgery evaluated in a randomized study. *Ann Surg* 1993 ;
3 217: 185-95.
- 4 10) Preshaw RM, Attisha RP, Hollingsworth WJ. Randomized sequential trial of parenteral
5 nutrition in healing of colonic anastomoses, in man. *Can J Surg* 1979 ; 22: 437-9.
- 6 11) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
7 Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in
8 patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 795-803.
- 9 12) Simon PA, Camilo ME. Carbohydrate metabolism. In: Sobotka L, editor. *Basics in clinical*
10 *nutrition*, 4th edition (ESPEN blue book). Prague: House Galén; 2004 .p103-107.
- 11 13) Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L: 入村達郎 他監訳. 各臓器での代謝のあり方は、それぞれ独
12 特である. *ストライアー生化学* 第5版. 東京. 東京化学同人; 2004. p857-860.
- 13 14) Gropper SS, Smith JL. Interrelationship of Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism. In:
14 *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. 6th edition. California: Wadsworth;
15 2013. P249-250.
- 16 15) Matarese LE, Gottschlich MM. Protein and Amino Acid. In: *Contemporary Nutrition Support*
17 *Practice*. 2nd edition. Philadelphia: Sanders; 2003. P94-96.
- 18 16) Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, et al: Negative impact of hypocaloric feeding and energy
19 balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 502-509.
- 20 17) Alberda C1, Gramlich L, Jones N, et al. The relationship between nutritional intake and clinical
21 outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study.
22 *Intensive Care Med* 2009; 35:1728-37.
- 23 18) Langouche L, Vander Perre S, Marques M, et al. Impact of early nutrient restriction during
24 critical illness on the nonthyroidal illness syndrome and its relation with outcome: a
25 randomized, controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:1006-13.
- 26 19) Singer P, Anbar R, Cohen J, et al. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective,
27 randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. *Intensive*
28 *Care Med*. 2011; 37: 601-9.

29

1 5. 静脈栄養時の投与ルート(中心静脈、末梢静脈)

2 CQ.5: 静脈栄養時に、中心静脈アクセスを使用すべき場合は？

3 A.: 中心静脈ルートは、浸透圧比 3 以上の輸液製剤を用いる場合に使用することを強く推奨する
4 (1D)。(作成方法 F-1)

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

8

9 (解説)

10 静脈栄養により必要量の栄養素を賄う場合には、投与する栄養輸液ではブドウ糖濃度(5%ブド
11 ウ糖輸液で等張=浸透圧比 1=280 mOsm/L)を上げることにより浸透圧値が高くなる。浸透圧比
12 ≥ 3 の場合には、中心静脈ルートを必要とする。末梢静脈からの栄養投与は、必要エネルギー量
13 の一定割合を補うことで負のエネルギーバランスの低減を目的としており、低浸透圧 (<
14 850mOsm/L: 血漿浸透圧の約 3 倍以内)の輸液製剤が用いられる。例えば、10%ブドウ糖液に各
15 種電解質液を混注する場合にも浸透圧比 3 を超えない注意が必夜である。

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

18

19

1 D. 経腸栄養耐性の評価

2 1 腸管蠕動の確認

3 CQ1.

4 経腸栄養を開始の条件として腸管蠕動があることを確認するか？

5 A1.

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

7
8 <解説>

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

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

19 患者の血行動態が安定している限り、軽度～中等度のイレウスに対して経腸栄養を投与しても
20 安全であり適正である¹²⁾。循環状態が安定した後、腸管蠕動音が聴取できる以前に経腸栄養を
21 開始した場合、72 時間以内の目標設定値への達成率は 30-85%とばらついているが、Kozar ら
22 は、各施設の実情に合った経腸栄養プロトコルを用いれば、目標投与量の 70～85%に達する
23 と報告している¹³⁾。

24
25 <文献>

26 1) Moore EE, Jones TN. Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal
27 trauma—a prospective, randomized study. J Trauma. 1986;26:874-881.

28 2) Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al. Very early nutrition supplementation in burned patients. Am
29 J Clin Nutr. 1990;51:1035-1039.

30 3) Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al. Early enteral feeding does not attenuate metabolic
31 response after blunt trauma. J Trauma. 1993;34:639-643.

32 4) Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V. Early nutritional support in severe traumatic
33 patients. J Med Assoc Thai. 1996;79:21-26.

- 1 5) Singh G, Ram RP, Khanna SK. Early post-operative enteral feeding in patients with
2 nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg.* 1998;187:142-146.
- 3 6) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing
4 diet in patients with severe head injuries. *J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:145-149.
- 5 7) Dvorak MF, Noonan VK, Belanger L, et al. Early versus late enteral feeding in patients with acute
6 cervical spinal cord injury: a pilot study. *Spine.* 2004;29:E175-180.
- 7 8) Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al. Is early enteral nutrition a risk factor for gastric
8 intolerance and pneumonia? *Clin Nutr.* 2004;23:527-532.
- 9 9) Malhotra A, Mathur AK, Gupta S. Early enteral nutrition after surgical treatment of gut
10 perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med.* 2004;50:102-106.
- 11 10) Peck MD, Kessler M, Cairns BA, et al. Early enteral nutrition does not decrease
12 hypermetabolism associated with burn injury. *J Trauma.* 2004;57:1143-1149.
- 13 11) Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. Prevention and treatment of gastrointestinal complications in
14 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Med.* 2003;2:395-411.
- 15 12) Martindale RG, Maerz LL. Management of perioperative nutrition support. *Curr Opin Crit Care.*
16 2006;12:290-294.
- 17 13) Kozar RA, McQuiggan MM, Moore EE, et al. Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by
18 a standardized protocol. *J Surg Res.* 2002;104:70-75.
- 19

1 2 経腸栄養耐性の評価方法

2 CQ2.

3 経腸栄養に対する耐性のモニタリングはどのようにするか?

4 A2.

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

7 経腸栄養の不適切な中止を避ける。

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

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

12 以上のことをすべて弱く推奨する。(2C)(作成方法 A)

13
14 <解説>

15 絶食や経腸栄養の中止によってイレウスが増悪する可能性がある。経腸栄養の中断理由の
16 1/3 は患者の不耐性(このうち真の不耐性といえるのは半数のみ)、その他の中断理由の 1/3 は
17 検査や処置に伴う深夜以降の中止であり、残りの中断理由は胃内残量の増加およびチューブの
18 交換である¹⁾。

19 胃内残量は、肺炎の発症率²⁻⁴⁾、胃排出能⁵⁻⁷⁾、逆流や誤嚥の発症率⁸⁾とはあまり相関しない。
20 胃内容物残量のカットオフ値を下げて患者をこのような合併症を防ぐことはできず、むしろ、不適
21 切な中断につながるため、経腸栄養の投与量が減少する²⁾。胃内残量が 200-500mL であれば十
22 分注意して、誤嚥のリスクを低減するための対策を指示すべきである(2H-2 参照)。他の不耐性
23 の徴候がない場合に胃内残量<500mL で経腸栄養が中断されないようにすべきである⁹⁾。なお、
24 胃内残量の測定間隔は論文によって異なり(4-6 時間毎の胃管吸引による確認が多かった)、一
25 定の基準はないため、胃内残量の確認は随時行うべきとした。一方、モニタリングの必要性につ
26 いて、Reignier ら¹⁰⁾は、胃内残量のモニターを行わなかった群と行った群(<250mL)を比較した
27 RCT で、死亡率や感染症発生率などに差がなかったと報告している。

28
29 <文献>

30 1) McClave SA, Sexton LK, Spain DA, et al. Enteral tube feeding in the intensive care unit: factors
31 impeding adequate delivery. Crit Care Med. 1999;27:1252-1256.

- 1 2) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine
2 the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated
3 patients suffering head injury. *Crit Care Med.* 1999;27:2525–2531.
- 4 3) Pinilla JC, Samphire J, Arnold C, et al. Comparison of gastrointestinal tolerance to two enteral
5 feeding protocols in critically ill patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Parenter*
6 *Enteral Nutr.* 2001;25:81–86.
- 7 4) Montejo JC, Miñambres E, Bordejé L, et al. Gastric residual volume during enteral nutrition in
8 ICU patients: the REGANE study. *Intensive Care Med.* 2010;36:1386–1393.
- 9 5) Tarling MM, Toner CC, Withington PS, et al. A model of gastric emptying using paracetamol
10 absorption in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 1997;23:256–260.
- 11 6) Landzinski J, Kiser TH, Fish DN, et al. Gastric motility function in critically ill patients tolerant vs
12 intolerant to gastric nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:45–50.
- 13 7) Cohen J, Aharon A, Singer P. The paracetamol absorption test: a useful addition to the enteral
14 nutrition algorithm? *Clin Nutr.* 2000;19:233–236.
- 15 8) McClave SA, Lukan JK, Stefater JA, et al. Poor validity of residual volumes as a marker for risk
16 of aspiration in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2005;33:324–330.
- 17 9) McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al. North American summit on aspiration in the
18 critically ill patient: consensus statement. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26:S80–S85.
- 19 10) Reignier J, Mercier E, Le Gouge A, et al. Effect of not monitoring residual gastric volume on
20 risk of ventilator– associated pneumonia in adults receiving mechanical ventilation and early
21 enteral feeding: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309:249–256.

3 経腸栄養投与量の増量の方法

CQ3.

経腸栄養を投与目標量まで増量するための方策は？

A3.

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

<解説>

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

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

<文献>

- 1) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med.* 1999;27:2525-2531.
- 2) Kozar RA, McQuiggan MM, Moore EE, et al. Postinjury enteral tolerance is reliably achieved by a standardized protocol. *J Surg Res.* 2002;104:70-75.
- 3) Barr J, Hecht M, Flavin KE, et al. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence-based nutritional management protocol. *Chest.* 2004;125:1446-1457.
- 4) Martin CM, Doig GS, Heyland DK, et al. Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ.* 2004;170:197-204.
- 5) Adam S, Batson S. A study of problems associated with the delivery of enteral feed in critically ill patients in five ICUs in the UK. *Intensive Care Med.* 1997;23:261-266.
- 6) Spain DA, McClave SA, Sexton LK, et al. Infusion protocol improves delivery of enteral tube

- 1 feeding in the critical care unit. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1999;23:288–292.
- 2 7) Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral
3 nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. Crit Care Med.
4 2011;39:967–974.
- 5 8) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical
6 Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in
7 patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. JAMA. 2012;307:795–803.
- 8 9) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in
9 critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. Crit Care Med.
10 2001;29:1955–1961.
- 11 10) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically
12 ventilated patients: results of a clinical trial. J Parenter Enteral Nutr. 2002;26:174–181.
- 13

1 **4 経腸栄養と誤嚥**

2 **CQ4.**

3 **経腸栄養中の誤嚥の危険度を下げするために行うことは？**

4 **A4.**

5 **経腸栄養施行中は逆流や誤嚥のリスクを評価し、逆流や誤嚥のリスクが疑われる症例ではリス**
6 **クを低減するための手段を講じることを推奨する。**

7
8 **<解説>**

9 誤嚥は経腸栄養に伴う合併症のうち最も注意すべきものである。誤嚥のリスクが高い患者は、
10 ①経鼻栄養チューブの使用、②気管チューブと人工呼吸、③年齢>70歳、④意識レベルの低下、
11 ⑤看護ケアの不足、⑥入院している病棟(ICU かどうか)、⑦患者の体位、⑧ICU からの移送、⑨
12 口腔ケアの不足、⑩栄養剤の間欠投与など、いくつかの要因によって予測できる¹⁾。肺炎や気管
13 支の細菌定着は、汚染された胃内容物の逆流や誤嚥よりも汚染された口咽頭分泌物との関連が
14 強い²⁻⁴⁾。日本集中治療医学会 ICU 機能評価委員会が作成した人工呼吸関連肺炎予防バンドル
15 2010改訂版⁵⁾では、手指衛生の確実な実施、人工呼吸器回路を頻回に交換しない、適切な鎮静・
16 鎮痛(過鎮静の回避)、人工呼吸器離脱のプロトコールや自発呼吸トライアル(spontaneous
17 breathing trial: SBT)、仰臥位の回避、が挙げられている。

18
19 **<文献>**

- 20 1) Rodrigo Casanova MP, Garcia Pena JM. The effect of the composition of the enteral nutrition
21 on infection in the critical patient. Nutr Hosp. 1997;12:80-84.
22 2) Torres A, el-Ebiary M, Gonzalez J, et al. Gastric and pharyngeal flora in nosocomial pneumonia
23 acquired during mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis. 1993;148:352-357.
24 3) Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, et al. The stomach is not a source for colonization of the
25 upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. Chest. 1994;105:878-884.
26 4) Pingleton SK, Hinthorn DR, Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation:
27 multiple sources of tracheal colonization include the stomach. Am J Med. 1986;80:827-832.
28 5) 人工呼吸関連肺炎予防バンドル 2010 改訂版(略:VAP バンドル). 日本集中治療医学会 ICU
29 機能評価委員会編. <http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf>(ガイドライン)

30
31 **A4-1.**

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33

<解説>

Drakulovic らの報告¹⁾では、ベッドの頭側(上半身)を 30-45° 挙上することによって、仰臥位や半臥位に比べて肺炎発症率がそれぞれ 23%および 5%減少した(P=0.018)。これを含めて 3 つの RCT を対象にした Systematic Review がある²⁾。人工呼吸器を装着した患者において 24 時間の 45° の頭側挙上は呼吸器関連肺炎や褥瘡の発生率と死亡率と有意な関連を見いだせなかったが、専門家の意見を集積すると 20~45°、望ましくは 30° 以上の頭側挙上を推奨したと述べている。経腸栄養管理中に限らず、重症患者へのヘッドアップを基本とした体位管理は最も経済的に負担の少ない誤嚥予防対策でもある^{1), 3)-5)}(2H-3 参照)。医師の指示が明確化されることでより徹底した体位管理ができる⁶⁾。以上を鑑みて、30° を一つの目安とし、医療スタッフがベッドの頭位を定期的に観察することを提案する⁴⁾。

<文献>

- 1) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomized trial. *Lancet*. 1999;354:1851-1858.
- 2) Niel-Weise, B. S., P. Gastmeier, A. Kola, R. P. Vonberg, J. C. Wille, P. J. van den Broek and Group Bed Head Elevation Study. "An Evidence-Based Recommendation on Bed Head Elevation for Mechanically Ventilated Patients." *Crit Care* 15, no. 2 (2011): R111.
- 3) van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al. Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med*. 2006;34:396-402.
- 4) Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tubefed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med*. 2006;34:1007-1015.
- 5) 人工呼吸器関連肺炎予防バンドル 2010 改訂版(略:VAP バンドル). 日本集中治療医学会 ICU 機能評価委員会編. <http://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf> (ガイドライン)
- 6) Helman DL Jr, Sherner JH 3rd, Fitzpatrick TM, et al. Effect of standardized orders and provider education on head-of-bed positioning in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2003;31:2285-2290.

A4-2.

誤嚥のハイリスク患者や経胃投与に不耐性を示す患者に対しては、経腸栄養が間欠投与で行わ

1 れている場合は持続投与に切り替えることを強く推奨する。(1C)(作成方法 A)

2
3 <解説>

4 1つの研究で¹⁾、経腸栄養の積極的な間欠投与により誤嚥性肺炎のリスクが増加する危険があ
5 ることが示されている。質の低い5つの無作為化試験²⁻⁶⁾で、持続投与と間欠投与での死亡率、
6 感染性発生率、在院日数には有意差がなかったが、持続投与で有意に目標熱量への到達が早く
7 ⁴⁾、下痢の発生頻度が減少した^{2,4)}と報告されている(2H-4参照)。持続投与時には、経腸栄養ポン
8 プを用いることによって流量の変動を最小限にすることができる。

9
10 <文献>

- 11 1) Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al. Early versus late enteral feeding of mechanically
12 ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26:174-181.
- 13 2) Bonten MJ, Gaillard CA, van der Hulst R, et al. Intermittent enteral feeding: the influence on
14 respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit
15 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:394-399.
- 16 3) Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, et al. Comparison of continuous vs intermittent
17 nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract.*
18 2002;17:118-122.
- 19 4) Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, et al. Comparison of continuous vs intermittent tube
20 feedings in adult burn patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1981;5:73-75.
- 21 5) Kocan MJ, Hickisch SM. A comparison of continuous and intermittent enteral nutrition in
22 NICU patients. *J Neurosci Nurs.* 1986;18:333-337.
- 23 6) MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, et al. Prospective randomized control trial of
24 intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. *J Trauma.*
25 2007;63:57-61.

26
27
28 **A4-3.**

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

32
33 <解説>

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

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

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

12 <文献>

- 13 1) Booth CM, Heyland DK, Paterson WG. Gastrointestinal promotility drugs in the critical care
14 setting: a systematic review of the evidence. Crit Care Med. 2002;30:1429-1435.
- 15 2) Meissner W, Dohrn B, Reinhart K. Enteral naloxone reduces gastric tube reflux and frequency
16 of pneumonia in critical care patients during opioid analgesia. Crit Care Med.
17 2003;31:776-780.

18 A4-4.

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

21 <解説>

22 経腸栄養の投与経路を胃から小腸へ変えることで逆流や誤嚥の発生率が低減されることが示
23 されている^{1, 2)}。無作為化試験 3 論文³⁻⁵⁾で、肺炎発症率は小腸投与群での有意な低下が報告さ
24 れているが、その低減効果はごくわずかであることが示唆されている⁶⁻⁸⁾。無作為化試験の 2 論文
25 ^{9, 10)}で、ICU 在室日数は胃内投与群では有意に短縮したと報告されている。無作為化試験の 2 論
26 文^{4, 5)}で、感染性合併症の有意な減少が示されている。

27 一方、胃内投与に比べて小腸(十二指腸)投与で栄養投与量や胃内容停滞が改善するのは重
28 症度のより高い症例に限られるという報告¹¹⁾や、さらに、早期の空腸投与では栄養投与量の増加
29 や肺炎発症率の低下はみられず、逆に軽度の胃出血を増加させるという報告¹²⁾もあることから、
30 ルーチンに小腸投与とする必要はなく、重症度や病態を考慮して必要時に小腸投与を選択する
31
32
33

1 べきである。

2 また、挿入の簡便さ、早期の開始が可能である点では胃内投与が優れている。十二指腸チュー
3 ブ挿入による経腸栄養開始の遅れも指摘されており¹³⁾、十二指腸チューブ挿入に時間がかかる
4 場合には胃内投与で早期のEN開始を優先する事を考慮すべきである。術中にチューブを小腸へ
5 留置した症例や、胃内投与で各種対策を施しても胃内容排出遅延による胃内残留、胃管からの
6 逆流、嘔吐がある場合には、小腸内投与への切り替えを考慮すべきである(2B-3 参照)。1 回の
7 胃内残量としておよそ 200-250mL 以上が逆流や誤嚥発生の目安とされている。

8

9 <文献>

- 10 1) Lien HC, Chang CS, Chen GH. Can percutaneous endoscopic jejunostomy prevent
11 gastroesophageal reflux in patients with preexisting esophagitis? Am J Gastroenterol.
12 2000;95:3439-3443.
- 13 2) Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal
14 regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. Crit Care
15 Med. 2001;29:1495-1501.
- 16 3) Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al. Prospective, randomized, controlled trial to determine
17 the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated
18 patients suffering head injury. Crit Care Med. 1999;27:2525- 2531.
- 19 4) Hsu CW, Sun SF, Lin SL, et al. Duodenal versus gastric feeding in medical intensive care unit
20 patients: a prospective, randomized, clinical study. Crit Care Med. 2009;37:1866-1872.
- 21 5) Acosta-Escribano J, Fernández-Vivas M, Grau Carmona T. Gastric versus transpyloric feeding
22 in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. Intensive Care Med.
23 2010;36:1532-1539.
- 24 6) Ho KM, Dobb GJ, Webb SA. A comparison of early gastric and post-pyloric feeding in critically ill
25 patients: a meta-analysis. Intensive Care Med. 2006;32:639-649.
- 26 7) Marik PE, Zaloga GP. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. Crit Care.
27 2003;7:R46-R51.
- 28 8) Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, et al. Optimizing the benefits and minimizing the risks of
29 enteral nutrition in the critically ill: role of small bowel feeding. J Parenter Enteral Nutr.
30 2002;26:S51-S55.
- 31 9) Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al. Early versus delayed feeding with an immune-enhancing
32 diet in patients with severe head injuries. J Parenter Enteral Nutr. 2000;24:145-149.
- 33 10) Davies AR, Froomes PR, French CJ, et al. Randomized comparison of nasojejunal and

- nasogastric feeding in critically ill patients. Crit Care Med. 2002;30:586-590.
- 11) Huang HH, Chang SJ, Hsu CW, et al. Severity of illness influences the efficacy of enteral feeding route on clinical outcomes in patients with critical illness. J Acad Nutr Diet. 2012;112:1138-1146.
- 12) Davies AR, Morrison SS, Bailey MJ, et al. ENTERIC Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group. A multicenter, randomized controlled trial comparing early nasojejunal with nasogastric nutrition in critical illness. Crit Care Med. 2012;40:2342-2348.
- 13) White H, Sosnowski K, Tran K, et al. A randomised controlled comparison of early post-pyloric versus early gastric feeding to meet nutritional targets in ventilated intensive care patients. Crit Care. 2009;13:R187.

A4-5.

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

<解説>

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

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

*付記:その他の手段

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

<文献>

- 1) DeRiso AJ, Ladowski JS, Dillon TA, et al. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest*. 1996;109:1556–1561.
- 2) Houston S, Hougland P, Anderson JJ, et al. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care*. 2002;11:567–570.
- 3) Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2002;30:2407–2412.
- 4) Simmons-Trau D, Cenek P, Counterman J, et al. Reducing VAP with 6 Sigma. *Nurs Manage*. 2004;35:41–45.
- 5) McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, et al. North American summit on aspiration in the critically ill patient: consensus statement. *J Parenter Enteral Nutr*. 2002;26:S80–S85.
- 6) Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004;32:1396–1405.

1 5 下痢の発生時の対応

2 CQ5.

3 下痢の制御はどのように行うか？

4 A5.

5 下痢が発生した場合は原因の詳細な評価を行うことを強く推奨する。(1D)(作成の方法 F-1)

6
7 <解説>

8 重症患者において下痢はごく一般的に見られる症状である。明確な下痢の診断基準というもの
9 はないが、一般的には便回数(≥3~5 回/day)や排便量(≥200-300g/day)などが用いられてい
10 る。下痢は集中治療患者における負のエネルギーバランスに関連している。Strack van Schijndel
11 ら¹⁾は、一日排便量≥250gは栄養不足の指標になると報告し、さらに、Wierdsmaら²⁾は、便の性状
12 にかかわらず排便量が多いほど便中への栄養成分の喪失量が増加し、一日排便量≥350g の症
13 例でエネルギーおよび蛋白が不足するリスクが高いため、毎日の排便量の測定が有用であると
14 報告している。重症患者における栄養不足は免疫機能の低下、感染性合併症の発症リスクの増
15 加、死亡率の増加に関連するため、排便量のある程度抑制し、栄養不足を改善することは重症患
16 者の経腸栄養管理を行う上で重要である。

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

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

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

27 経腸栄養に伴う下痢に関して、投与経路の違い(経胃投与か、経空腸投与か)による下痢の発
28 生については差がないと報告されている^{5,6)}。経腸栄養の投与方法に関して、ポンプを用いた持続
29 投与では間欠投与に比べて下痢の発生が抑えられる⁷⁻⁹⁾と報告されている(下痢が生じてからは
30 その効果は得られなかった^{8,9)}。炭水化物の含有量、脂肪の種類、高浸透圧などの栄養剤の組成
31 や、細菌の混入なども下痢の発生増加に関与する¹⁰⁾。

32 重症患者では、抗菌薬投与に起因する下痢についても注意する必要がある。特に、最も頻度の
33 高い *C. difficile* による下痢では、抗生物質の使用(使用歴も含む)、ICU の長期滞在¹¹⁾、proton

1 pump inhibitor の使用¹²⁾、性差(女性に多い)¹³⁾、疾患の重症度^{14, 15)}、経腸栄養(特に幽門後投与)
2 ¹⁶⁾が危険因子としてあげられる。抗菌薬の種類によっても発生率は異なりキノロン系やセファロス
3 ポリン系ではリスクが高く、逆にマクロライドは低リスクである^{11, 17)}。その他の下痢の危険因子とし
4 て、発熱あるいは低体温、感染巣の存在、低栄養、低アルブミン血症、敗血症、多臓器不全、オ
5 ープンタイプの経腸栄養ボトル、完全静脈栄養などが挙げられる。

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

11 一般的な下痢の治療としては、補液、オピオイドや抗コリン薬投与などがある。経腸栄養に伴う
12 下痢の予防としては投与方法を持続投与に変更する、栄養剤の組成を変更する方法などがある。
13 経腸栄養剤の組成は低浸透圧のものや食物繊維を多く含むものが良いとされる¹⁸⁾。水溶性食物
14 繊維に比べて不溶性食物繊維は下痢を予防する効果が低い(2E-4 参照)。ペクチンやグアーガ
15 ムなどの水溶性食物繊維は消化管内容物の粘性を高める効果があり、胃からの排泄や小腸で
16 の吸収を遅らせ、腸管蠕動に対する抵抗によって消化管内容物の流れを減弱させる。食物繊維
17 を多く含む栄養剤は下痢の予防と便秘の改善の目的で重症患者に対して投与されており^{20, 21)}、
18 ペクチンはプラセボに比べて下痢を予防する効果が高い傾向があることが報告されている²²⁾。一
19 方で、無作為化試験のメタ解析²³⁾では、重症患者に対する食物繊維を多く含む栄養剤の投与の
20 有効性は見いだせなかったという報告もなされているため、その有効性に関しては今後の検討結
21 果を待つ必要である。同様に、消化管の細菌叢を維持するといわれる、プロバイオティクス/プレ
22 バイオティクス/シンバイオティクスの有用性についても、有効性を示す十分なエビデンスは得られ
23 ていない(2F-2 参照)。

24 <文献>

- 26 1) Strack van Schijndel RJ, Wierdsma NJ, van Heijningen EM, et al. Fecal energy losses in enterally
27 fed intensive care patients: an explorative study using bomb calorimetry. Clin Nutr.
28 2006;25:758-764.
- 29 2) Wierdsma NJ, Peters JH, Weijs PJ, et al. Malabsorption and nutritional balance in the ICU: fecal
30 weight as a biomarker: a prospective observational pilot study. Crit Care. 2011;15:R264.
- 31 3) Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al. An analysis of thirty-day mortality for *Clostridium*
32 *difficile*-associated disease in the ICU setting. Chest. 2007;132:418-424.
- 33 4) Maroo S, Lamont JT. Recurrent *Clostridium difficile*. Gastroenterology. 2006;130:1311-1316.

- 1 5) Montejo JC, Grau T, Acosta J, et al. Multicenter prospective randomized single-blind study
2 comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early
3 gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2002;30:796-800.
- 4 6) Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA. Gastric versus small-bowel feeding in critically ill children
5 receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest.* 2004;126:872-878.
- 6 7) Shang E, Geiger N, Sturm W, et al. Pump-assisted versus gravity-controlled enteral nutrition in
7 long-term percutaneous endoscopic gastrostomy patients: a prospective controlled trial. *J*
8 *Parenter Enter Nutr.* 2003;27:216-219.
- 9 8) Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, et al. Comparison of continuous vs intermittent
10 nasogastric enteral feeding in trauma patients: perceptions and practice. *Nutr Clin Pract.*
11 2002;17:118-122.
- 12 9) Lee JS, Auyeung TW. A comparison of two feeding methods in the alleviation of diarrhoea in
13 older tube-fed patients: a randomised controlled trial. *Age Ageing.* 2003;32:388-393.
- 14 10) Whelan K, Judd PA, Preedy VR, et al. Enteral feeding: the effect on faecal output, the faecal
15 microflora and SCFA concentrations. *Proc Nutr Soc.* 2004;63:105-113.
- 16 11) Modena S, Bearely D, Swartz K, et al. *Clostridium difficile* among hospitalized patients
17 receiving antibiotics: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:685-690.
- 18 12) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, et al. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital
19 inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *Can Med Assoc.*
20 2004;171:33-38.
- 21 13) Crabtree TD, Pelletier SJ, Gleason TG, et al. Clinical characteristics and antibiotic utilization in
22 surgical patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am Surg.* 1999;65:507-511.
- 23 14) Vesta KA, Wells PG, Gentry CA, et al. Specific risk factors for *Clostridium difficile*-associated
24 diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. *Am J Infect Control.*
25 2005;33:469-472.
- 26 15) Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, et al. Underlying disease severity as a major risk factor
27 for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:653-659.
- 28 16) Bliss DZ, Johnson S, Savik K, et al. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium*
29 *difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med.*
30 1998;129:1012-1019.
- 31 17) Yip C, Loeb M, Salama S, et al. Quinolone use as a risk factor for nosocomial *Clostridium*
32 *difficile*-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:572-575.
- 33 18) Wiesen P, Van Gossum A, Preiser JC. Diarrhoea in the critically ill. *Curr Opin Crit Care*

- 1 2006;12:149–154.
- 2 19) Kelly TW, Patrick MR, Hillman KM. Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med*
3 1983;11:7–9.
- 4 20) Nakao M, Ogura Y, Satake S, et al. Usefulness of soluble dietary fiber for the treatment of
5 diarrhea during enteral nutrition in elderly patients. *Nutrition*. 2002;18:35–39.
- 6 21) Schneider SM, Girard–Pipau F, Anty R, et al. Effects of total enteral nutrition supplemented
7 with a multi–fibre mix on faecal short–chain fatty acids and microbiota. *Clin Nutr*. 2006;25:82–90.
- 8 22) Schultz AA, Ashby–Hughes B, Taylor R, et al. Effects of pectin on diarrhea in critically ill
9 tube–fed patients receiving antibiotics. *Am J Crit Care*. 2000;9:403–411.
- 10 23) Yang G, Wu XT, Zhou Y, et al. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: a
11 meta–analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2005;11:3935–3938.
- 12
- 13

1 E 特殊栄養素

2 1. アルギニン

3 CQ1.

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

6 A1.

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

9

10 <解説>

11 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
12 に大切な一酸化窒素(NO)の基質である。一方で、過剰な一酸化窒素の産生により、末梢血管の
13 過度な拡張や循環動態への悪影響が危惧されている。Galbanらは敗血症患者 176 名を対象にア
14 ルギニンを強化した栄養剤群がコントロール栄養剤群に比べて死亡率が有意に低下したと報告し
15 た(19% vs 32%)¹⁾。一方、Dentらは敗血症患者 170 名を対象にアルギニンを強化した栄養剤群は
16 コントロール栄養剤群に比べて死亡率が有意に上昇したと報告した(23% vs 10%)²⁾。KieftらはICU
17 患者 597 名に対し、アルギニンを強化した栄養剤群とコントロール群を比較し、死亡率、感染症発
18 生率、ICU滞在日数などに差が無かったことを報告した³⁾。これらの文献を含む 24 文献をメタ解析
19 すると、集中治療患者に対するアルギニン強化栄養剤の使用は死亡率、感染症発生率に影響し
20 なかった¹⁻²⁵⁾。外傷や熱傷を除く、敗血症、重症患者へのアルギニン投与のサブグループ解析で
21 は死亡率、感染症発生率に差を認めなかった¹⁻¹³⁾。外傷患者、熱傷を含んだ重症患者へのアル
22 ルギニン投与のサブグループ解析でも死亡率、感染症発生率に差を認めなかった¹⁴⁻²⁴⁾。

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

26

27 <文献>

28 1) Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality
29 rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. Crit Care Med. 2000
30 Mar;28(3):643-8.

31 2) Dent DL, Heyland DK, Levy H. Immunonutrition may increase mortality in critically ill
32 patients with pneumonia: results of a randomized trial. Crit Care Med. 2003; 30:A17.

33 3) Kieft H, Roos A, Bindels A et al. Clinical Outcome of an Immune Enhancing Diet in a

- 1 Heterogenous Intensive Care population. *Intensive Care Medicine* 2005, 31:524–531.
- 2 4) Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al: Differential effects of three enteral dietary
3 regimens on selected outcome variables in burn patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 1990; 14:
4 225–236.
- 5 5) Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, et al: Effect of enteral nutrient on in vitro tests of
6 immune function in ICU patients: a preliminary report. *Nutrition.* 1990; 6: 84–87.
- 7 6) Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact)
8 supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of
9 a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med.* 1995; 23: 436–449.
- 10 7) Rodrigo Casanova MP, García Peña JM: The effect of the composition of the enteral
11 nutrition on infection in the critical patient. *Nutr Hosp.* 1997; 12: 80–84.
- 12 8) Atkinson S, Sieffert E, Bihari D: A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical
13 trial of enteral immunonutrition in the critically ill. *Guy's Hospital Intensive Care Group. Crit*
14 *Care Med.* 1998; 26: 1164–1172.
- 15 9) Caparrós T, Lopez J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a
16 high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard
17 high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *J Parenter Enteral Nutr.*
18 2001; 25: 299–308.
- 19 10) Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al: Early enteral immunonutrition in patients with
20 severe sepsis: results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical
21 trial. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 834–840.
- 22 11) Conejero R, Bonet A, Grau T, et al: Effect of a glutamine-enriched enteral diet on intestinal
23 permeability and infectious morbidity at 28 days in critically ill patients with systemic
24 inflammatory response syndrome: a randomized, single-blind, prospective, multicenter study.
25 *Nutrition.* 2002; 18: 716–721.
- 26 12) Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmac nutrients
27 improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis:
28 outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 131–144.
- 29 13) Pearce CB, Sadek SA, Walters AM, et al: A double blind randomized controlled trial to study
30 the effects of an enteral feed supplemented with glutamine, arginine, and omega-3 fatty acid
31 in predicted acute severe pancreatitis. *JOP.* 2006; 10: 361–371.
- 32 14) Brown RO, Hunt H, Mowatt-Larssen CA, et al: Comparison of specialized and standard
33 enteral formulas in trauma patients. *Pharmacotherapy.* 1994; 14: 314–320.

- 1 15) Moore FA, Moore EE, Kudsk KA, et al: Clinical benefits of an immune-enhancing diet for early
2 postinjury enteral feeding. *J Trauma*. 1994; 37: 607–615.
- 3 16) Kudsk KA, Minard G, Croce MA, et al: A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after
4 severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Ann Surg*. 1996;
5 224: 531–540.
- 6 17) Engel JM, Menges T, Neuhäuser C, et al: Effects of various feeding regimens in multiple
7 trauma patients on septic complications and immune parameters. *Anesthesiol Intensivmed*
8 *Notfallmed Schmerzther*. 1997; 32: 234–239.
- 9 18) Mendez C, Jurkovich GJ, Garcia I, et al: Effects of an immune-enhancing diet in critically
10 injured patients. *J Trauma*. 1997; 42: 933–940.
- 11 19) Tsuei BJ, Bernard AC, Barksdale AR, et al: Supplemental enteral arginine is metabolized to
12 ornithine in injured patients. *J Surg Res*. 2005; 123: 17–24.
- 13 20) Wibbenmeyer LA, Mitchell MA, Newel IM, et al: Effect of a fish oil and arginine-fortified diet in
14 thermally injured patients. *J Burn Care Res*. 2006; 27: 694–702.
- 15 21) Saffle JR, Wiebke G, Jennings K et al: Randomized trial of immune-enhancing enteral
16 nutrition in burn patients. *Journal of Trauma–Injury Infection & Critical Care*. 1997; 42:
17 793–802.
- 18 22) Weimann A, Bastian L, Bischoff WE, et al: Influence of arginine, omega-3 fatty acids and
19 nucleotide-supplemented enteral support on systemic inflammatory response syndrome and
20 multiple organ failure in patients after severe trauma. *Nutrition*. 1998; 14: 165–172.
- 21 23) Chuntrasakul C, Siltham S, Sarasombath S, et al: Comparison of a immunonutrition formula
22 enriched arginine, glutamine and omega-3 fatty acid, with a currently high-enriched enteral
23 nutrition for trauma patients. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86: 552–561.
- 24 24) Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi MD, et al: Beta-hydroxy-beta methylbutyrate
25 supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2007; 62: 125–131.
- 26
27

1 2. グルタミン

2 CQ2.

3 グルタミンを強化した経腸栄養の投与の適応は？

4 A2-1.

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

6 (作成方法A)

7 A2-2.

8 ショック、多臓器障害を呈する場合はグルタミンを強化した経腸栄養の投与は控えることを強く推

9 奨する。(1A)(作成方法F-1)

10

11 <解説>

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

15 集中治療患者に対するグルタミン強化経腸栄養の有効性について、Garrelら¹⁾は、グルタミン強
16 化により有意に死亡率が低下した(10% vs 50%、 $p < 0.05$)と報告しているが、この報告は熱傷患者
17 を対象としたものであった。しかし、その他の報告ではグルタミン強化栄養の死亡率に関する有効
18 性は認められておらず、集中治療患者を対象とした9文献¹⁻⁹⁾によるメタ解析の結果では、グルタミ
19 ン強化栄養剤投与の有無によって死亡率に差はみられなかった¹⁰⁾。感染性合併症に関しては3
20 文献の報告があり、Houdijkら³⁾は、外傷患者においてグルタミン強化栄養投与により肺炎、菌血
21 症、敗血症の発生が有意に低下した($p < 0.02$)と、また、Zhouら⁴⁾は、熱傷患者において創感染の
22 発生率が有意に低下した($p < 0.05$)と報告している。しかし、混合型ICU患者を対象としたHallら
23 ²⁾の報告では、グルタミン強化栄養の感染症発生に対する有効性は示されなかった。在院日数に
24 関する記載のあった5文献のメタ解析では、グルタミン強化栄養の投与により有意に在院日数が
25 短縮した($p = 0.002$)が、これらは外傷^{3, 5, 6}と熱傷^{4, 7}を対象とした検討であった¹⁰⁾。

26 Heylandらはグルタミン投与(経静脈的投与 0.35g/理想体重 kg/日と経腸投与 30g/日)とセレ
27 ン・抗酸化物質投与による大規模な臨床研究(REDOXS Study)を行い、衝撃的な結果をもたらし
28 た¹¹⁾。対象患者は2つ以上の臓器障害のある患者1223名であり、グルタミンを投与した患者群と
29 投与していない患者群を比較すると、28日死亡率(32.4% vs 27.2%, $p < 0.05$)、病院内死亡率(37.2%
30 vs 31.0%, $p < 0.05$)、6カ月後死亡率(43.7% vs 37.2%, $p < 0.05$)と有意に上昇した。この研究では本邦
31 では使用できない経静脈投与のグルタミンを併用して経腸栄養投与と合わせて50g前後の大量
32 グルタミン投与を行っている点は注意する。但し、死亡した群ではグルタミンを投与する前からグ
33 ルタミン血中濃度が上昇している症例があり、ショック、臓器障害を呈する重症患者には外傷、熱

1 傷含めてグルタミン投与を控えることを強く推奨する。

2 van Zantenらは人工呼吸を用いた集中治療患者 301 名を対象に、高たんぱく(カゼイン、グルタ
3 ミン、麦含有)、脂質(EPA,DHA,MCT)、抗酸化物質(Vitamin C, Vitamine E, セレン、亜鉛)を強化
4 した高たんぱく免疫修飾栄養剤と、高たんぱく(カゼイン)栄養剤投与による比較を行った¹²⁾。高た
5 んぱく免疫修飾栄養投与群はグルタミン量は 30g/1920kcal、タンパク成分 24%、脂質成分は
6 46%、高たんぱく栄養投与群はグルタミン量は 9g/1920kcal、タンパク成分 24%、脂質成分 27%
7 の投与である。外傷、外科術後の集中治療患者に対しては死亡率、感染率など差を認めなかつ
8 た。内科的な集中治療患者に対しては、感染率、28 日死亡率など差を認めなかったが、6 か月後
9 死亡率(54% vs 35%, $p < 0.05$)では有意に上昇した。グルタミンのみを強化した研究ではないが、長
10 期死亡率に影響を与えた研究であることは注意を要する。参考として本邦で使用されるグルタミ
11 ン・ファイバー・オリゴ糖は一包でグルタミン 3gを含有していることは知っておくべきであるが、この
12 栄養剤を使用した集中治療患者へのRCTはないのが現状である。

13 したがって、グルタミンを強化した経腸栄養剤の投与は、熱傷や外傷患者では死亡率の改善、
14 感染性合併症発生率の低下、在院日数短縮などの点から考慮すべきといえる。グルタミンを経腸
15 的に用いる際、これまでの報告から推奨投与量は 0.3~0.5g/kg/dayと考えられる。しかし、その他
16 の集中治療患者に対してグルタミン強化栄養剤をルーチンに投与することは有効性が確認されて
17 いないため推奨するには至らない。また、ショック、臓器障害を呈する重症患者には外傷、熱傷含
18 めてグルタミン投与を控えることを強く推奨する。

19 なお、Signet Trial¹³⁾におけるグルタミン投与は静脈投与であり、本邦ではグルタミンの静脈投与
20 製剤が市場に存在しないため、本項では議論の対象から外すこととした。

21 <文献>

- 23 1) Garrel D, Patenaude J, Nedelec B, et al: Decreased mortality and infectious morbidity in adult
24 burn patients given enteral glutamine supplements: a prospective, controlled, randomized clinical
25 trial. Crit Care Med. 2003; 31: 2444-2449.
- 26 2) Hall JC, Dobb G, Hall J, et al: A prospective randomized trial of enteral glutamine in critical
27 illness. Intensive Care Med. 2003; 29: 1710-1716.
- 28 3) Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al: Randomised trial of glutamine-enriched enteral
29 nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. Lancet. 1998; 352: 772-776.
- 30 4) Zhou YP, Jiang ZM, Sun YH, et al: The effect of supplemental enteral glutamine on plasma levels,
31 gut function, and outcome in severe burns: a randomized, double-blind, controlled clinical
32 trial. JPEN. 2003; 27: 241-245.
- 33 5) Brantley S, Pierce J: Effects of enteral glutamine on trauma patients. Nutr Clin Pract. 2000; 15:

- 1 S13.
- 2 6) McQuiggan M, Kozar R, Sailors RM, et al: Enteral glutamine during active shock resuscitation is
3 safe and enhances tolerance of enteral feeding. JPEN. 2008; 32: 28–35.
- 4 7) Peng X, Yan H, You Z, et al: Effects of enteral supplementation with glutamine granules on
5 intestinal mucosal barrier function in severe burned patients. Burns. 2004; 30: 135–139.
- 6 8) Jones C, Palmer TE, Griffiths RD: Randomized clinical outcome study of critically ill patients
7 given glutamine-supplemented enteral nutrition. Nutrition. 1999; 15: 108–115.
- 8 9) Luo M, Bazargan N, Griffith DP, et al: Metabolic effects of enteral versus parenteral
9 alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding: a pilot
10 study. Clin Nutr. 2008; 27: 297–306.
- 11 10) July 2013 Canadian Clinical Practice Guidelines update. <http://www.criticalcarenutrition.com>
- 12 11) Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al: A randomized trial of glutamine and
13 antioxidants in critically ill patients. The New England journal of medicine 2013; 368: 1489–1497.
- 14 12) van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, et al: High-protein enteral nutrition enriched with
15 immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial
16 infections in the ICU. JAMA. 2014; 312: 514–524.
- 17 13) Andrews, PJ, Avenell A, Noble DW, et al. : Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to
18 supplement parenteral nutrition for critically ill patients. BMJ. 2011; 342: d1542.
- 19
- 20

1 3. n-3 系多価不飽和脂肪酸

2 CQ3-1.

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

5 A3-1.

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

8

9 <解説>

10 n-3 系脂肪酸とn-6 系脂肪酸はシクロオキシゲナーゼと5-リポキシゲナーゼの酵素によって
11 代謝されるが、最終的代謝産物がそれぞれ異なる。n-6 系脂肪酸からPGE2、TXA2、LTB4 など
12 の炎症性メディエーターが過剰に産生されると、好中球の活性化を起しSIRS(systemic
13 inflammatory response syndrome)さらにはMODS(multiple organ dysfunction syndrome)となる大
14 きな要因の一つとなりうる。n-3 系脂肪酸からPGE3、TXA3、LTB5 などが産生され、これらはn-6
15 系脂肪酸の代謝と競合的に働くことが知られている。また、最近n-3 系脂肪酸が炎症の収束を促
16 す代謝物へと変化することが明らかとなっていて、注目されている。ARDS とALI 患者に関しては
17 海外からの7つのRCT^{1~7}が報告されている。

18 4つの研究において¹⁻⁴、脂質成分が55%前後含まれている通常のICUで使用する栄養剤とし
19 ては脂肪含有量が高い栄養剤との比較が行われ、n-3 系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化
20 物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤が推奨されていた。
21 Gadek らの報告¹)によると、人工呼吸管理日数(9.6 日 vs 13.2 日、 $p < 0.05$)およびICU 在室
22 日数(11.0 日 vs 14.8日、 $p < 0.05$)が有意に減少した。また、酸素化能においても4 日目、7 日
23 目に有意な改善を認め($p < 0.05$)、新たな臓器不全の発生も有意に減少した(10% vs 25%、 p
24 < 0.05)。Singer らの報告²)によると、ICU 在室日数、人工呼吸管理日数においては両群間で有意
25 差を認めなかったが、酸素化能においては4 日目、7 日目に有意な改善を認めた($p = 0.05$)。
26 生存率に関しては28 日目では(72% vs 43%、 $p < 0.05$)と有意差があったが、90 日間での追
27 跡では差がなかった。Pontes-Arruda らの報告³)によると、人工呼吸管理日数(14.6 日 vs 22.2
28 日、 $p < 0.001$)およびICU 在室日数(17.2 日 vs 23.4 日、 $p < 0.001$)が有意に減少した。また、
29 酸素化能においても4 日目、7 日目に有意な改善を認め($p < 0.001$)、新たな臓器不全の発生も
30 有意に減少した(38% vs 81%、 $p < 0.001$)。生存率に関する28 日間の調査でも有意な生存が
31 得られた(67.3% vs 47.9%、 $p < 0.05$)。Elaminらの報告⁴)によると、アメリカの2施設の外科系内
32 科系混合ICUにおけるARDS患者に対しては、入室1~4日のlung injury scoreが有意に改善
33 ($p < 0.003$)し、ICU滞在日数は(12.8日 vs 17.5日、 $p = 0.01$)と短縮、入室28日までのMultiple Organ

1 Dysfunction (MOD)スコアは有意に低下($p < 0.05$)した。Grauらの報告⁵⁾によると、ALI または
2 ARDS合併のsevere sepsis患者に対して、n-3 系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カ
3 ロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤(前述の文献1-4)の介入群と同じ
4 栄養剤(100mlあたりエネルギー150kcal、蛋白質量5.25g、NPC/Nが94)とコントロール群(100mlあ
5 たりエネルギー100kcal、蛋白質量6.66g、グルタミン含有なし、NPC/Nが90で前述の文献1-4)の
6 対照群の栄養剤とは異なる栄養剤)で臓器不全の頻度と院内肺炎の発生を比較し、臓器障害の
7 指数SOFA スコアは軽減傾向であったが有意差は認めず、PaO₂/Fio₂ ratio、人工呼吸器装着
8 期間に差は認めなかったが、コントロール群は有意にICU 滞在日数が長かったと報告している。
9 また、米国ARDS network が、EPA、 γ リノレン酸、抗酸化物質の強化した栄養剤と類似の栄養組
10 成を用いて、早期経腸栄養の是非とこれらの栄養剤の是非を調査する2x2 の大規模なRCT
11 (Official Title: Early Versus Delayed Enteral Feeding and Omega-3 Fatty Acid/Antioxidant
12 Supplementation for Treating People With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress
13 Syndrome- The EDEN-Omega Study)を行った。しかしながら、EPA、 γ リノレン酸、抗酸化物質が
14 含まれているグループが中間解析で死亡率が高いことが判明し、1,000 名の予定のところを272
15 名の時点で中断になったことが報告されている⁶⁾。但し、強化した栄養素を12 時間毎にボラス
16 投与していることやEarly とDelayed の両方が混在していること、Delayed な経腸栄養投与に関し
17 ては6日間の目標栄養熱量が240~360kcal/日程度に設定してあり、その後Early な経腸栄養の
18 目標熱量(25~35kcal/kg)まで上昇させることなど、栄養剤の投与の仕方が前述のRCTと異なっ
19 ていた。また、2014年には、人工呼吸管理が必要な患者に対し、上記文献^{1~5)}で使用された組成
20 とは異なるが、n-3 系脂肪酸(EPA)、グルタミン、抗酸化物質を強化した栄養剤を使用した群
21 (152名)と強化せず同じエネルギー量、タンパク質量の栄養剤を使用した群(149名)を比較した研
22 究が報告された⁷⁾。新たな感染に関して、コントロール群52%(95%CI, 44%-61%)に対し、強化群
23 53%(95%CI, 44%-61%)で $P = 0.96$ と統計学的な有意差は認められなかった。また、内科疾患のサブ
24 グループ解析において6ヶ月死亡率がコントロール群35%(95%CI, 22%-49%)に対し、強化群
25 54%(95%CI, 40%-67%)で $p = 0.04$ と有意に悪化が見られた。この報告は、全てがARDS患者でない
26 という点で注意が必要である。

27 以上より、n-3 系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、
28 亜鉛、セレン)を強化した栄養剤に対するコントロール群の栄養剤が、標準的に使用される栄養剤
29 でないこと、否定的な報告もあることから、総合的に推奨度を1段階下げ、ARDS患者に対してn-3
30 系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強
31 化した経腸栄養剤の使用を弱く推奨する(2B)こととした。

32
33

1 CQ3-2.

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

4 A3-2.

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

7

8 <解説>

9 Sepsis/Severe sepsis /Septic shock の患者に対するn-3 系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸
10 化物質を強化した経腸栄養剤の使用に関しては4つのRCT が報告されている。一つ目の報告³⁾
11 はSevere sepsis/Septic shock の患者群であり、n-3系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質
12 (β カロテン、ビタミンC、ビタミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤使用群がコントロール群(脂質
13 成分が55%前後含まれている通常のICUで使用する栄養剤としては脂肪含有量が高い栄養剤)
14 と比較して、人工呼吸管理日数およびICU 在室日数が有意に減少した。また、肺酸素化能にお
15 いても4 日目、7 日目に有意な改善を認めた。さらに臓器障害の発生は有意な改善、生存率に
16 おいても28 日目に有意に良好な生存率が得られた。二つ目の報告⁸⁾は、臓器不全のない早期
17 sepsisの患者群で、n-3 系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質を強化した栄養剤使用群が
18 コントロール群(一つ目の報告とは異なり、炭水化物をメインとした通常ICUで使用する栄養剤)と
19 比較して、呼吸器系と心血管系に対する臓器不全の発生頻度が有意に少なくなった結果として、
20 Severe sepsis/Septic shock への悪化が有意に少なかったと報告している。さらに病院の滞在率、
21 ICU 滞在率も有意に減少でき対象患者のコストを減らすことを表していると報告し、初期のSepsis
22 患者への使用の有用性が報告されている。なお、この報告では、除外患者として、臓器不全のあ
23 るsevere sepsis、十分な輸液後も低血圧であるseptic shock、診断に36時間以上かかった症例、
24 妊婦、授乳中、18歳未満、慢性疾患や治療困難な病気で28日生存が期待できない症例、慢性腎
25 障害、透析患者、BMI29以上、原因不明の急性膵炎、6か月以内の他の臨床研究への参加、
26 Glasgow Coma Scale 5以下の頭部外傷患者、3か月以内のくも膜下出血の患者、白血球5000の
27 患者、HIV患者、経腸栄養の適応でない患者、経腸栄養が禁忌か早急に静脈栄養が必要である
28 患者、カロリーの目標達成に静脈栄養を併用する患者、コントロールできない下痢、最近の消化
29 管出血、担当医の判断で除外する決定がなされた患者、PaO₂/Fio₂ ratio<300 の患者、人工呼
30 吸器患者が挙げられている。3つ目の報告は、Grauらの報告⁵⁾で、ALI またはARDS合併のsevere
31 sepsis患者に対して、n-3 系脂肪酸(EPA)、 γ リノレン酸、抗酸化物質(β カロテン、ビタミンC、ビ
32 タミンE、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤使用群(100mlあたりエネルギー150kcal、蛋白質量5.25g、
33 NPC/Nが94)とコントロール群(100mlあたりエネルギー100kcal、蛋白質量6.66g、グルタミン含有

1 なし、NPC/Nが90)で臓器不全の頻度と院内肺炎の発生を比較し、臓器障害の指数SOFA スコア
2 ーは軽減傾向であったが有意差は認めず、PaO₂/Fio₂ ratio、人工呼吸器装着期間に差は認めな
3 かったが、コントロール群は有意にICU 滞在日数が長かったと報告している。最後に、文献1～5)、
4 8)に使用されたn-3 系脂肪酸(EPA)、γリノレン酸、抗酸化物質(βカロテン、ビタミンC、ビタミン
5 E、亜鉛、セレン)を強化した栄養剤は米国では1997 年より発売、本邦では2007 年より発売され
6 ている。日本国内での多施設共同研究において、重症敗血症、敗血症性ショックに対しこの栄養
7 剤を使用した群とコントロール群(脂質成分が55%前後含まれている通常のICUで使用する栄養
8 剤としては脂肪含有量が高い栄養剤)を比較しているが、主要評価項目の酸素化能に関しては、
9 4日目、7日目、14日目いずれも有意差を認めなかったほか、28日累積生存率もコントロール群
10 90.5%に対し91.9%と有意差を認めなかった⁹⁾。

11 以上より、n-3 系脂肪酸(EPA)、γリノレン酸、抗酸化物質(βカロテン、ビタミンC、ビタミンE、
12 亜鉛、セレン)を強化した栄養剤に対するコントロール群の栄養剤が、標準的に使用される栄養剤
13 でないことから総合的に推奨度を下げ、Sepsis/Severe sepsis/Septic shock の患者に関しては
14 n-3 系脂肪酸(EPA)、γリノレン酸、抗酸化物質を強化した経腸栄養剤の使用を考慮することを
15 弱く推奨する(2B)こととした。

16

17 <文献>

- 18 1) Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al.Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic
19 acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome.
20 Crit Care Med 1999; 27: 1409-20.
- 21 2) Singer P, Theilla M, Fisher H, et al.Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic
22 acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. Crit Care Med 2006;
23 34:1033-8.
- 24 3) Pontes-Arruda A, Aragao AM, Albuquerque JD.Effects of enteral feeding with
25 eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated
26 patients with severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2006; 34: 2325-33.
- 27 4)Elamin EM, Miller AC, Ziad S. Immune enteral nutrition can improve outcomes in
28 medical-surgical patients with ARDS: A prospective randomized controlled trial. J Nutr Disord
29 Ther 2012; 26: 109-29.
- 30 5)Grau T, Moran V, Garcia A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid,
31 gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill,
32 septic patients. Clin Nutr 2011 ; 30: 578-84.
- 33 6) Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al.NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome

- 1 Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant
2 supplementation in acute lung injury. JAMA 2011; 306: 1574-81.
- 3 7) van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, et al. High-protein enteral nutrition enriched with
4 immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial
5 infections in the ICU: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 312: 514-24.
- 6 8) Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid,
7 γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter,
8 prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study. Crit Care
9 2011;15(3):R144.
- 10 9) 松田兼一, 平澤博之, 織田成人, 他. 重症敗血症/敗血症性ショック症例に対する免疫調整経
11 腸栄養剤の有用性. 日集中医誌. 2014; 21: 155-63.
- 12
- 13

1 4. 食物繊維(可溶性と不溶性)

2 CQ4.

3 食物繊維は投与するか?

4 A4.

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

6 不溶性繊維は重症患者全般に使用を避けることを弱く推奨する。(2C)

7 (作成方針A)

8

9 <解説>

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

15 5つのRCT^{1)~5)}、3つの観察研究^{6)~8)}、1つのメタ分析⁹⁾で、食物繊維添加の効果を添加していな
16 い栄養剤と比較している。死亡率に関して報告している3つの論文では、食物繊維は(1つの研究
17 がSDF³⁾、2つの研究がSDFとIDF含有^{5),8)}死亡率を減少させる傾向があるとしている。感染症に
18 関しては、2つの論文で報告されており^{3), 5)}、有意な差は認められなかった。滞在日数に関しては、
19 4つの報告^{2),3), 5),8)}があり、2つの論文では、院内滞在日数の減少があるとしていたが、ICU滞在日
20 数にはいずれも有意な差は認められなかった。人工呼吸器非装着日数に関する記載は認められ
21 なかった。下痢に関しては、SDFが有意に下痢の人数、下痢の日数を減少した³⁾、SDFとIDFを含
22 有した食物繊維が敗血症患者の下痢のスコアを減少した⁸⁾と報告しているが、その他の報告では
23 有意な差は認められなかった。また、メタ分析⁹⁾では検討対象に術後患者も含まれるが、下痢、感
24 染症で差がなく、在院日数の有意な短縮を報告している。

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

30 その他の報告では、HayesらのReview¹²⁾では、食物繊維は、下痢の減少効果にのみ利益がある
31 と述べている。また、2011年にスペインの集中治療医学会の代謝栄養ワーキンググループからの
32 報告¹³⁾では、熱傷の患者には推奨しないとしている。そして、Canadian Practice Guideleines
33 2013では、食物繊維は下痢には効果がないが、死亡率や院内滞在日数の減少に関連があるか

1 もしれないと結論付けている。

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

5

6 <文献>

- 7 1) Dobb GJ, Towler SC. Diarrhoea during enteral feeding in the critically ill: a comparison of
8 feeds with and without fibre. *Intensive Care Med* 1990; 16: 252-5.
- 9 2) Schultz AA, Ashby-Hughes B, Taylor R, et al. Effects of pectin on diarrhea in critically ill
10 tube-fed patients receiving antibiotics. *Am J Crit Care* 2000; 9: 403-11.
- 11 3) Spapen H, Diltor M, Van Malderen C, et al. Soluble fiber reduces the incidence of diarrhea in
12 septic patients receiving total enteral nutrition: a prospective, double-blind, randomized, and
13 controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20: 301-5.
- 14 4) Rushdi TA, Pichard C, Khater YH. Control of diarrhea by fiber-enriched diet in ICU patients
15 on enteral nutrition: a prospective randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2004; 23: 1344-52.
- 16 5) Karakan T, Ergun M, Dogan I, et al. Comparison of early enteral nutrition in severe acute
17 pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a
18 prospective randomized double-blind study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2733-7.
- 19 6) Hart GK, Dobb GJ, et al. Effect of a fecal bulking agent on diarrhea during enteral feeding in
20 the critically ill. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 465-8.
- 21 7) Heather DJ, Howell L, Montana M, et al. Effect of a bulk-forming cathartic on diarrhea in
22 tube-fed patients. *Heart Lung* 1991; 20: 409-13.
- 23 8) Chittawatanarat K, Pokawinpuadisun P, Polbhakdee Y. Mixed fibers diet in surgical ICU
24 septic patients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010; 19: 458-64.
- 25 9) Yang G, Wu XT, Zhou Y, et al. Application of dietary fiber in clinical enteral nutrition: A
26 meta-analysis of randomized controlled trials. *J World J Gastroenterol* 2005; 11: 3935-8.
- 27 10) Scaife CL, Saffle JR, Morris SE. Intestinal obstruction secondary to enteral feedings in burn
28 trauma patients. *J Trauma* 1999; 47: 859-63.
- 29 11) McIvor AC, Meguid MM, Curtas S, et al. Intestinal obstruction from cecal bezoar; a
30 complication of fiber-containing tube feedings. *Nutrition* 1990; 6: 115-7.
- 31 12) Hayes GL, McKinzie BP, Bullington WM, et al. Nutritional supplements in critical illness.
32 *AACN Adv Crit Care* 2011; 22: 301-16.
- 33 13) García de Lorenzo y Mateos A, Ortiz Leyba C, Sánchez SM. Guidelines for specialized

- 1 nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus
- 2 SEMICYUC-SENPE: critically-ill burnt patient. Nutr Hosp 2011 ; 26 : 59-62.
- 3

For Public Comment

1 5. セレン

2 CQ5.

3 セレンを補充投与するか？

4 A5.

5 重症度の高い患者へのセレンの補充投与に関しては、結論が出せない。(Unknown field)(作成
6 の方針H)

7

8 <解説>

9 セレン(Se)は抗酸化作用の酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼの構成成分、甲状腺ホル
10 モンの代謝、免疫能などに関与する。感染や臓器障害を有する重症患者では血中 Se 濃度の
11 低下が認められ、死亡率などが高くなる^{1,2)}。血中セレン濃度に関しては欧州、北米など地域によ
12 り差があることが報告されている³⁾。

13 Angstwurmらは、249 例を対象としたRCT でSe 1000 μ g/日の経静脈投与を14 日間投与して
14 有効性を検討した⁴⁾。プロトコールを遵守した189 例での検討では、28 日後の死亡率は有意に低
15 かった(42.4% vs 56.7%, p=0.049)。重症な54 例(APACHE III>102)のサブ解析では(死亡率: 55.6 %
16 vs 81.5 %, p=0.04)、4 臓器以上の臓器不全を伴う83 例では(死亡率: 42.5 % vs 65.1 %, p=0.039)、
17 DIC を伴う敗血症性ショック82 例では(死亡率: 40.5 % vs 66.7 %,p=0.018)であった。一方、高容量
18 のSeが臓器障害を悪化させる可能性が示されている。Forcevilleらは敗血症性ショック60 例を対
19 象とし、初日にSe 4000 μ gの経静脈投与した後1000 μ g/日の経静脈もしくは経腸投与を9 日間
20 投与した群と生食群を検討した⁵⁾。高容量のセレン投与群は死亡率は同等であったが、多臓器障
21 害の発生頻度が高い傾向があった(32 % vs 14 %, p=0.091)。近年の大規模なRCTでは、SIGNET
22 TrialとREDOX Studyが行われた。ICU 患者500 例を対象としたスコットランドのRCTである
23 SIGNETでは、Se 500 μ g/日の経静脈投与では死亡率に差を認めなかったが、Se 500 μ g/日の経
24 静脈投与を5 日以上投与した群で14 日以内の感染症合併頻度低下が示された⁶⁾。REDOX
25 Studyではセレン(500 μ g/日)の経静脈投与かつセレン(300 μ g)、亜鉛(2mg)、 β カロチン(10mg)、ビタ
26 ミンE (500mg)、ビタミンC (1500mg)の経腸投与では、両群間でアウトカムに差を認めなかった⁷⁾。
27 Schneiderらは敗血症、SIRS患者を対象にセレンを含む抗酸化物質の経腸投与に関する比較を
28 行った⁸⁾。セレン(300 μ g)、亜鉛(20mg)、ビタミンC(1500mg)、ビタミンE(500mg)の投与に対し、セ
29 レン(16.7 μ g)、亜鉛(3mg)、ビタミンC(16.7mg)、ビタミンE(3.25mg)を含む製品を投与して比較し
30 たが、死亡率に差はなかった。

31 セレンの経腸投与に関する臨床研究が少ない。セレンの経静脈的投与に関して、セレン投与群
32 と非投与群を比較したRCTが7つ^{4,5,9-13)}、セレン投与高容量群と低容量群を比較したRCTが4つ
33 ^{6,14-16)}、セレンと他の抗酸化物質を併せて用いたRCTが5つある^{7,17-20)}。セレンの投与量や投与方法

1 がそれぞれのRCTで異なるが、セレン投与に関する16論文のメタ解析では死亡率に影響を認め
2 なかった。サブ解析により死亡率低下と関連していたのは、セレン単独投与とセレン投与の際に
3 ローディングドーズを用いた場合であった。本邦では経静脈的投与のセレン製剤は市販されてい
4 ないため、経静脈投与をする場合は施設における製剤(亜セレン酸ナトリウム)の作成とIRBの承
5 認などが必要となり、一般的な投与方法では未だない。中心静脈用の微量元素製剤はセレンが
6 含まれていないことに注意する必要がある。

7 以上よりセレン投与に関しては経静脈、経腸投与ともに投与量を含めて、未だunknown fieldであ
8 る。

9

10 <文献>

- 11 1) Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al: Selenium, systemic immune response syndrome,
12 sepsis and outcome in critically ill patients. Crit Care Med. 1998; 26: 1536-1544.
- 13 2) Sakr Y, Reinhart K, Bloos F, et al: Time course and relationship between plasma selenium
14 concentrations, systemic inflammatory response, sepsis and multiple failure. Br J Anaesth.
15 2007; 98: 775-784.
- 16 3) Rayman MP. Selenium and human health. Lancet. 2012;379:1256-1268.
- 17 4) Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al: Selenium in Intensive Care (SIC): results
18 of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with
19 severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. Crit Care Med.
20 2007; 35(1):118-26.
- 21 5) Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al: Effects of high doses of selenium, as sodium selenite,
22 in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. Crit Care.
23 2007;11(4):R73.
- 24 6) Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al: Scottish Intensive care Glutamine or selenium
25 Evaluative Trial Trials Group. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement
26 parenteral nutrition for critically ill patients. BMJ. 2011; 342:d1542.
- 27 7) Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, et al: A randomized trial of glutamine and
28 antioxidants in critically ill patients. The New England journal of medicine 2013; 368:
29 1489-1497.
- 30 8) Schneider A, Markowski A, Momma M, et al: Tolerability and efficacy of a low-volume enteral
31 supplement containing key nutrients in the critically ill. Clin Nutr. 2011; 30: 599-603.
- 32 9) Kuklinski B, Buchner M, Schweder R, et al: Akute Pancreatitis-eine "Free Radical Disease".
33 Letalitatssenkung durch Natriumselenit (Na₂SeO₃)-Therapie. Z. gestame Inn Med. 1991;

- 1 46:S145–149
- 2 10) Zimmerman T, Albrecht S, Kuhne H, et al: Selensubstitution bei sepsispatienten. Medizinische
3 Klinik. 1997 92; Suppl.3:3–4
- 4 11) Berger MM, Baines M, Chioloro R, et al; Influence of early trace element and vitamin E
5 supplements on antioxidant status after major trauma: a controlled trial. N. Research 2001;
6 21:41–54
- 7 12) El-Attar M, Said M, El-Assal G, et al: Serum trace element levels in COPD patient: the
8 relation between trace element supplementation and period of mechanical ventilation in a
9 randomized controlled trial. Respirology. 2009; 14:1180–1187.
- 10 13) Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al: High-dose selenium reduces ventilator-associated
11 pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. Intensive
12 Care Med. 2011; 37: 1120–1127.
- 13 14) Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, et al: Selenium replacement in patients with
14 severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. Crit Care Med.
15 1999; 27:1807–1813
- 16 15) Mishra V, Baines M, Perry SE, et al: Effect of selenium supplementation on biochemical
17 markers and outcome in critically ill patients. Clin Nutr. 2007; 26: 41–50.
- 18 16) Valenta J, Brodska H, Drabek T, et al: High-dose selenium substitution in sepsis: a
19 prospective randomized clinical trial. Intensive Care Med. 2011; 37: 808–815.
- 20 17) Berger MM, Spertini F, Shenkin A, et al: Trace element supplementation modulates
21 pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J
22 Clin Nutr. 1998; 68:365–371
- 23 18) Porter JM, Ivatury RR, Azimuddin K, et al. Antioxidant therapy in the prevention of organ
24 dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a
25 prospective randomized study. Am Surg 1999; 65:478–483
- 26 19) Berger MM, Baines M, Raffoul W, et al. Trace element supplementation after major burns
27 modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element
28 concentrations. Am J Clin Nutr. 2007; 85:1293–1300
- 29 20) Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al: Influence of early antioxidant supplements on clinical
30 evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid
31 hemorrhage patients. Crit Care. 2008; 12: R101

32
33

6. 半消化態栄養剤と消化態栄養剤(ペプチド型栄養剤)

CQ6.

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

A7.

どちらを用いてもよい。(2C)(作成方法 F-1)

<解説>

5つのクオリティーB¹⁻⁵のRCTの研究がある。

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

いずれの研究も、在院期間や感染症発症率、死亡率など消化態栄養剤の臨床効果について有用性を認めなかった。また下痢についても、半消化態と比較して消化態栄養剤で増える傾向[4]、減った[2]、変わらなかった³⁾、硬さが改善した¹⁾など一定の結果を認めていない。

また、脳梗塞患者に対するホエイペプチドを含有する消化態栄養剤の効果については、半消化態栄養剤と比較して、グルタチオン値やIL-6値の有意な低下を認めるものの、ICU在室期間や死亡率に差は認めなかったと報告されている⁵⁾。このように、消化態栄養剤(ペプチド型栄養剤)の使用が半消化態栄養剤と比較して、重症患者に対して効果があるという根拠はない。

以上のエビデンスを鑑みて、ペプチド型栄養剤による経腸栄養よりも半消化態栄養剤の方が低コストであることから後者の投与を考慮することを推奨しているが、本邦におけるコストの違いは明確ではないため、どちらでも良いとした。

なお、ASPEN/SCCM2009では、下痢症例に対して、高浸透圧や感染が除外されれば、理論的なコンセプトと専門家の意見から、ペプチド製剤の使用を推奨している。

<文献>

1) Brinson RR: Diarrhea associated with severe hypoalbuminemia: a comparison of a peptide-based chemically defined diet and standard enteral alimentation. Crit Care Med. 1988; 16: 130-6.

2) Meredith JW: Visceral protein levels in trauma patients are greater with peptide diet than with intact protein diet. J Trauma. 1990; 30: 825-9.

3) Mowatt-Larssen CA: Comparison of tolerance and nutritional outcome between a peptide and a standard enteral formula in critically ill, hypoalbuminemic patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1992; 16: 20-4.

- 1 4) Heimburger DC: Effects of small-peptide and whole-protein enteral feedings on serum
2 proteins and diarrhea in critically ill patients: a randomized trial. JPEN J Parenter Enteral Nutr.
3 1997; 21: 162-7.
- 4 5) de Aguilar-Nascimento J: Early enteral nutrition with whey protein or casein in elderly patients
5 with acute ischemic stroke: A double-blind randomized trial. Nutrition.2011; 27 ; 440-4.

For Public Comment

1 F. 補足的治療

2 1. 選択的消化管(selective digestive decontamination, SDD)および口腔内(selective oral
3 decontamination, SOD)除菌殺菌

4 CQ1.

5 SDDとSODを行うべきか？

6 A1.

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

8

9 <解説>

10 選択的消化管除菌(SDD: Selective digestive decontamination)は非吸収性抗菌薬を消化管内
11 に投与して、病院感染の主な原因である好気性グラム陰性桿菌および真菌の増殖を選択的に抑
12 制し、人工呼吸器関連肺炎やバクテリアルトランスロケーションによる血流感染などの病院感染
13 症の発症を予防する方法である。SDD はオランダの Stoutenbeek らが外傷患者への効果を報告
14 したのが最初とされ¹⁾、以後 SDD の亜系である選択的口腔咽頭除菌(SOD: Selective oropharynx
15 decontamination)と共に多くの RCT とメタ解析が報告されてきた²⁻⁵⁾。2009 年にオランダの 13 の
16 ICU で行われた ICU 患者 5939 名を対象とした大規模な RCT では SDD と SOD それぞれが非介
17 入群と比較して死亡率を低下させることが報告された⁶⁾。

18 グラム陰性菌に対してはポリミキシンとアミノグリコシド系薬剤やニューキノロン系薬剤、さらに
19 真菌に対するアムホテリシンを組み合わせる投与するのが一般的であるものの、SDDに用いる最
20 適な薬剤の種類や投与量は不明である⁷⁾。また、SDD の薬剤感受性が無い耐性菌保菌者
21 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA; , vancomycin- resistant *Enterococcus*、
22 VRE; , Extended-spectrum beta lactamase, ESBL など)では、SDDが無効であることやSDDの施
23 行により新たな耐性菌出現が危惧されることが問題点としてあげられている^{2,4,8-10)}。本邦での敗血
24 症患者に対するSDDの使用は3%程度であった。(日本集中治療医学会第1回 Sepsis registry)

25 SDD の使用により、耐性グラム陽性球菌の腸内検出率が有意に増加し(17. 0%vs. 80.7%, コ
26 ントロール vs. SDD)、耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌の検出率も有意に増加することが報告さ
27 れている(25% vs. 66.9%)⁸⁾。前述の多施設無作為比較試験においても、耐性グラム陰性菌の腸
28 内検出率が有意に増加した(7% vs. 15%)⁹⁾。さらに、2014 年にオランダの 16 の ICU で行われた
29 SOD 群 5881 例もしくは SDD 群 6116 例による耐性菌の検出率を検討した大規模なクロスオーバ
30 ーによる RCT が報告された¹¹⁾。28 日死亡率に差がなく、血液培養陽性は SDD 4.6%、SOD 5.9 %
31 と低かったが、耐性菌は経時的に増加を示した。肛門周囲のスワブにおいてアミノグリコシド耐性
32 グラム陰性菌が SDD 群 5.6% が SOD 群 11.8% よりも有意に低かった。SDD,SODの有効性はRCT
33 やメタ解析でしめされているものの、耐性菌保菌者での有効性が不確定であり、耐性菌出現率が

1 増加する事を思慮して、SDD と SOD の施行を積極的には行わないことを弱く推奨する。尚、本邦
2 で使用できる濃度の口腔洗浄用クロルヘキシジンによるSOD は行わないことを強く推奨する。(第
3 2章 D の A4-5を参照)

4
5 <文献>

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

- 1 11) Oostdijk EA, Kesecioglu J, Schultz MJ, et al. Effects of decontamination of the oropharynx
2 and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;
3 312: 1429–37.
4

For Public Comment

- 1 2. プレ/ プロ/ シンバイオティックス
2 CQ2. プレ/ プロ/ シンバイオティックスを投与するか？
3 A2.
4 プレ/プロ/シンバイオティックス製剤は使用を弱く推奨する。(2B)
5 ただし重症急性膵炎では投与しないことを弱く推奨する。(2B)
6 (作成方法 C)(J. 病態別栄養管理法の急性膵炎を参照)

7
8 <解説>

9 プレ/ プロ/ シンバイオティッ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
10 に有益な作用をもたらす有用な微生物と、それらの増殖促進物質を摂取、もしくは投与するこ
11 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、改善を行
12 うというものである。その中で、プレバイオティックスは、消化できない食物成分であり、選択的に
13 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
14 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、
15 ラクトスクロース)が代表である。食物繊維も同様の効果がある。プロバイオティックスは、生体に
16 有益な微生物(乳酸菌属、ビフィズス菌属等)を指す。その両者を併用することで一定の効果を期
17 待するのがシンバイオティックスである。

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

22 まず RCT のうち、Olah ら¹⁰⁾の論文はプロオティックスとプレバイオティックスの比較であるが、そ
23 れ以外はすべてプラセボとの比較である。死亡率を検討している 13 論文では、重症急性膵炎症
24 例を対象とした Besselink らの報告¹²⁾で、使用群で院内死亡率の有意($p = 0.01$)な上昇が報告さ
25 れている。それ以外の報告では ICU および院内死亡率に有意差は無い。さらにその後、Besselink
26 らの論文を含む重症急性膵炎症例を対象としたプロオティックスの効果に関する RCT のメタ解析
27 ⁴⁰⁾では、感染症や死亡率に対する有益性や、有害性を示していない。

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

32 下痢の発症率、持続、頻度について 11 の論文^{1,2,3,8,9,12,14,15,16,17,18)}で検討しており、5 編では^{1,3,8,16,17)}
33 下痢症の発生が有意に改善すると報告している。

1 6編^{21~26}のメタ分析では、ICUおよび院内死亡率ともに差はない。ICU在室および在院日数は、4
2 編^{23~26}で検討され、Barraudら²⁵は、ICU在室日数の有意な短縮を報告している。感染性合併症
3 (VAP、院内肺炎)については、すべてで検討され、Guら²⁴を除いた4編で減少が報告されている。
4 下痢の発生は、Petrofら²⁶(2013 Canadian Clinical Practice Guidelines :
5 http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog
6 [&id=21&Itemid=10](http://www.criticalcarenutrition.com/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog). Updated March 2013.のProbioticsと同内容)で検討され、改善効果は無いと
7 している。

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

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

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

29
30 <文献>

- 1 1) Tempe JD, Steidel AL, Blehaut H, et al: Prevention of diarrhea administering *Saccharomyces*
2 *boulardii* during continuous enteral feeding. *Sem Hop* 1983; 59: 1409–1412.
- 3 2) Heimbürger DC, Sockwell DG, Geels WJ: Diarrhea with enteral feeding: prospective reappraisal
4 of putative causes. *Nutrition* 1994; 10: 392–6.
- 5 3) Bleichner G, Blehaut H, Mentec H, et al: *Saccharomyces boulardii* prevents diarrhea in
6 critically ill tube-fed patients. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled trial.
7 *Intensive Care Med* 1997; 23: 517–523.
- 8 4) Kecskes G, Tibor B, Olah A: Early enteral nutrition with specific *Lactobacillus* and fibre reduces
9 sepsis in patients with severe acute pancreatitis. *Magy Seb* 2003; 56: 3–8.
- 10 5) Jain PK, McNaught CE, Anderson AD, et al: Influence of synbiotic containing *Lactobacillus*
11 *acidophilus* La5, *Bifidobacterium lactis* Bb 12, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus*
12 *bulgaricus* and oligofructose on gut barrier function and sepsis in critically ill patients: a
13 randomised controlled trial. *Clin Nutr* 2004; 23: 467–475.
- 14 6) Klarin B, Johansson ML, Molin G, et al: Adhesion of the probiotic bacterium *Lactobacillus*
15 *plantarum* 299v onto the gut mucosa in critically ill patients: a randomised open trial. *Crit Care*
16 2005; 9: R285–293.
- 17 7) McNaught CE, Woodcock NP, Anderson AD, et al: A prospective randomised trial of probiotics
18 in critically ill patients. *Clin Nutr* 2005; 24: 211–219.
- 19 8) Kotzampassi K, Giamarellos-Bourboulis EJ, Voudouris A, et al: Benefits of a symbiotic formula
20 (Synbiotic 2000Forte) in critically ill trauma patients: early results of a randomized controlled
21 trial. *World J Surg* 2006; 30: 1848–1855.

- 1 9) Alberda C, Gramlich L, Meddings J, et al: Effects of probiotic therapy in critically ill patients :
2 a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 85 : 816–823.
- 3 10) Olah A, Belagyi T, Poto L, et al: Synbiotic control of inflammation and infection in
4 severe acute pancreatitis : a prospective, randomized, double blind study.
5 *Hepatogastroenterolgy* 2007 ; 54 : 590–594.
- 6 11) Forestier C, Guelon D, Cluytens V, et al: Oral probiotic and prevention of *Pseudomonas*
7 *aeruginosa* infections : a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study in intensive
8 care unit patients. *Crit Care* 2008 ; 12 : R69.
- 9 12) Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al: Probiotic prophylaxis in patients
10 with predicted severe acute pancreatitis : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.
11 *Lancet* 2008 ; **371** : 651–659.
- 12 13) Klarin B, Wullt M, Palmquist I, et al: *Lactobacillus plantarum* 299v reduces colonisation
13 of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. *Acta Anaesthesiol Scand*
14 2008;52:1096–102.
- 15 14) Knight DJ, Gardiner D, Banks A, Snape SE, et al: Effect of synbiotic therapy on the
16 incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients: a randomised,
17 double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Medicine* 2009 ; 35 : 854–861.
- 18 15) Barraud D, Blard C, Hein F, et al: Probiotics in the critically ill patient: a double blind,
19 randomized, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 1540–7.
- 20 16) Morrow LE, Kollef MH, Casale TB: Probiotic prophylaxis of ventilator-associated
21 pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:
22 1058–64.

- 1 17) Frohmader TJ, Chaboyer WP, Robertson IK, et al: Decrease in frequency of liquid stool
2 in enterally fed critically ill patients given the multispecies probiotic VSL#3: a pilot trial. *Am J*
3 *Crit Care* 2010;19:e1-11.
- 4 18) Ferrie S, Daley M: Lactobacillus GG as treatment for diarrhea during enteral feeding
5 in critical illness: randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:43-9.
- 6 19) Sharma B, Srivastava S, Singh N, et al: Role of probiotics on gut permeability and
7 endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. *J*
8 *Clin Gastroenterol* 2011;45:442-8.
- 9 20) Tan M, Zhu JC, Du J, et al: Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine
10 and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized
11 pilot study. *Crit Care* 2011;15:R290.
- 12 21) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al: Canadian Critical Care Clinical Practice
13 Guidelines Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in
14 mechanically ventilated, critically ill adult patients. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:
15 355-373.
- 16 22) Siempos II, Ntaidou TK, Falagas ME: Impact of the administration of probiotics on the
17 incidence of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials.
18 *Crit Care Med* 2010; 38: 954-62.
- 19 23) Liu KX, Zhu YG, Zhang J, et al: Probiotics' effects on the incidence of nosocomial
20 pneumonia in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*
21 2012;16: R109.
- 22 24) Gu WJ, Wei CY, Yin RX : Lack of efficacy of probiotics in preventing
23 ventilator-associated pneumonia probiotics for ventilator-associated pneumonia: a

- 1 systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2012; 142:
2 859-68.
- 3 25) Barraud D, Bollaert PE, Gibot S: Impact of the administration of probiotics on mortality
4 in critically ill adult patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2013;
5 143: 646-55.
- 6 26) Petrof EO, Dhaliwal R, Manzanares W, et al: Probiotics in the critically ill: a systematic
7 review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med* 2012; 40: 3290-302.
- 8 27) Alverdy J, Zaborina O, Wu L: The impact of stress and nutrition on bacterial-host
9 interactions at the intestinal epithelial surface. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:
10 205-209.
- 11 28) Arvans DL, Vavricka SR, Ren H, et al: Luminal bacterial flora determines physiological
12 expression of intestinal epithelial cytoprotective heat shock proteins 25 and 72. *Am J Physiol*
13 *Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G696-G704.
- 14 29) Sartor RB: Microbial and dietary factors in the pathogenesis of chronic,
15 immunemediated intestinal inflammation. *Adv Exp Med Biol* 2006; 579: 35-54.
- 16 30) Yan F, Cao H, Cover TL, et al: Soluble proteins produced by probiotic bacteria
17 regulate intestinal epithelial cell survival and growth. *Gastroenterology* 2007; 132: 562-575.
- 18 31) Bengmark S: Bioecologic control of inflammation and infection in critical illness.
19 *Anesthesiol Clin* 2006; 24: 299-323.
- 20 32) Shimizu K, Ogura H, Goto M, Asahara T, et al: Synbiotics decrease the incidence of
21 septic complications in patients with severe SIRS: a preliminary report. *Dig Dis Sci* 2009 ;
22 54 : 1071-8 .

- 1 33) Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al: Supply of pre- and probiotics reduces
2 bacterial infection rates after liver transplantation— A randomized, double-blind trial. Am J
3 Transplant 2005; 5: 125–130.
- 4 34) Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al: Early enteral supply of lactobacillus and fiber
5 versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients.
6 Transplantation 2002; 74: 123–127.
- 7 35) Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al: Effect of enteral nutrition and synbiotics on
8 bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: A randomized,
9 double-blind trial. Ann Surg 2007; 246: 36–41.
- 10 36) Spindler-Vesel A, Bengmark S, Vovk I, et al: Synbiotics, prebiotics, glutamine, or
11 peptide in early enteral nutrition: A randomized study in trauma patients. J Parenter Enteral
12 Nutr 2007; 31: 119–126.
- 13 37) Avadhani A, Miley H: Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and
14 Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults—a meta-analysis. J Am Acad
15 Nurse Pract 2011; 23: 269–74.
- 16 38) Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al: Probiotics for the prevention of
17 Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern
18 Med 2012; 157: 878–88.
- 19 39) Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, et al: Probiotics for the prevention and treatment
20 of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2012; 307:
21 1959–69.

- 1 40) Gou S, Yang Z, Liu T, et al: Use of probiotics in the treatment of severe acute
2 pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care
3 2014 ; 18: R57.
- 4 41) Lherm T, Monet C, Nougere B, et al: Seven cases of fungemia with *Saccharomyces*
5 *boulardii* in critically ill patients. Intensive Care Med 2002 ; 28: 797-801.
6

For Public Comment

1 3. 抗潰瘍薬

2 CQ3-1.

3 消化管出血の予防目的で、抗潰瘍薬を使用するか？

4 A3-1.

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

6

7 <解説>

8 消化性出血の予防薬として、胃酸分泌抑制薬、胃酸中和薬、胃粘膜防御因子増強薬がある。

9 抗潰瘍効果は胃酸分泌抑制薬が優れており、胃酸分泌抑制薬の中で、プロトンポンプ阻害剤

10 (PPI)は酸分泌そのものを抑制する特徴を持つ。1996年Cookらは63RCTを対象としたメタ解析を

11 行い、重症患者に対するヒスタミンH2受容体拮抗薬(H2RA)の予防投与により明らかな消化管出

12 血(OR 0.58[0.42-0.79]及び臨床的に重要な消化管出血 (OR 0.44[0.22-0.88])が有意に減少する

13 ことを示した¹⁾。ただし、より新しい2000年のメタ解析では、H2RAであるラニチジンとプラセボ間で

14 消化性出血の発生率が不変であるとされた²⁾。

15 しかしながら、これらの報告では、消化管出血予防薬投与による生命予後改善効果は明確に示

16 されていない。これは、予防薬に関連した有害事象が出血予防による便益を凌駕する場合がある

17 ためではないかと推察される。消化管出血予防薬の使用に際しては、予防薬投与による肺炎や

18 *C.difficile*感染のリスクを比較検討する必要があるといえる。最新のメタ解析においても、PPIある

19 いはH2RA投与によっても生命予後は不変との結果である³⁾。

20

21 <文献>

22 1) Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients.

23 Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-14

24 2) Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Corado A: Bleeding and pneumonia in intensive care patients

25 given ranitidine and sucralfate for preventing stress ulcer: metaanalysis of randomized trials.

26 *BMJ* 2000; 321:1103-6.

27 3) 3. Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no

28 prophylaxis in critically ill patients: A systematic review of randomised clinical trials with

29 meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:11-22

30

31

1 CQ3-2.

2 消化管出血予防はどのような患者に行うか？

3 A3-2.

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

5

6 <解説>

7 上部消化管出血のリスクとして、表 2F-1 があげられる[1-3]。これらは、重症患者で頻りに該当
8 する。一方で、低リスク患者での出血リスクは低い(発生率 0.2%;95% CI[0.02-0.5]) [1]。近年され
9 た報告されたICU以外の入院患者 78394 名を対象とした大規模コホート研究では、制酸剤は全体
10 の 59%に処方され、消化管出血の発生率は 0.29%であった[4]。プロペンシティマッチングで調整し
11 た結果、制酸剤使用による消化管出血予防効果は 0.63(95%信頼区間 0.42-0.93)と有意ではある
12 もの、その Number-needed-to treat(NNT)=770 と巨大であり、軽症患者に予防的に投与するこ
13 とは推奨できない。したがって、入院患者において消化性出血リスクの評価を行い、これを参考に
14 した予防投与を考慮することが望ましいと考えられるが、リスク層別化を元に介入を行い臨床転
15 帰を評価した報告はない。(表 2F-1)

16

17

18 表2F-1.消化管出血の危険因子¹⁻³⁾

19

20 a. 人工呼吸器管理(48時間以上あるいは予期されるもの)

21 b. 凝固障害(PLT <5万/mm³、PT-INR >1.5、APTT >2倍)

22 c. 消化管潰瘍・出血既往(過去1年以内)

23 d. 外傷性脳・脊髄損傷

24 e. 重症熱傷(BSA >35%)

25 f. 薬剤

26 (ア) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)

27 (イ) 低用量アスピリン

28 (ウ) 高用量糖質コルチコイド(ヒドロコルチゾン 250mg/日以上)

29

30 <文献>

31 1) Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically
32 ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377-81

33 2) Herzig SJ, Vaughn BP, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication

1 use and the risk for nosocomial gastrointestinal tract bleeding. *Arch Intern Med.*
2 2011;171:991-7.

3 3) Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al: Prospective evaluation of the risk of upper
4 gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984;
5 76:623-30

6 4) Herzig SJ, Rothberg MB, Feinbloom DB, Howell MD, Ho KK, Ngo LH, Marcantonio ER. Risk
7 factors for nosocomial gastrointestinal bleeding and use of acid-suppressive medication in
8 non-critically ill patients. *J Gen Intern Med.* 2013;28:683-90.

9
10

For Public Comment

1 CQ3-3.

2 抗潰瘍薬の選択はどうすればよいか？

3 A3-3.

4 1) 出血予防効果が副作用より高いと考えられる患者にはヒスタミン₂受容体拮抗薬あるい
5 はプロトンポンプ阻害薬(PPI)の使用を弱く推奨する。(1A)(作成方法E-1)

6 2) 出血のリスクがあまり高くないと考えられる患者ではスクラルファート等の胃粘膜保護薬
7 の使用を弱く推奨する。(1A)(作成方法E-1)

8 3) 出血リスクが無く、経腸栄養を行っている患者では予防投与をしないことを弱く推奨する。
9 (2A)(作成方法E-1)

10

11 <解説>

12 前述の報告では¹⁾、H2RAの消化管出血予防効果は、スクラルファートや酸中和薬より優れてい
13 る傾向にあった。1998年のCookらによる人工呼吸患者を対象とした大規模RCTでは、臨床的に明
14 らかな消化管出血発生率はH2RA群1.7%対スクラルファート群3.8%(相対リスク(RR)
15 0.44[0.21-0.92])であった²⁾。

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

24 一方、ISD-9コードを基にした最新の大規模コホート研究では、35312名のICU患者を対象に
25 H2RAとPPIの効果が比較された。適切な背景因子調整やプロペンシティ調整をおこなった解析で、
26 消化管出血の発生オッズは2.24(95%CI[1.81-2.76])、肺炎発生オッズ1.2[1.03-1.41]、*Clostridium*
27 *difficile*腸炎(CDI)発生オッズ1.29[1.04-1.64]となり、H2RAの優位性が示された⁶⁾。最新のメタ解析
28 では、H2RAとプラセボの比較により消化管出血の減少効果が示されているものの、対象となった
29 研究の質が低いことが問題視されている⁷⁾。また、いずれにせよ生命予後は改善しない⁷⁾。

30 以上をまとめると、消化管出血予防効果を強く期待する場合にはH2RAあるいはPPIを使用する
31 のがよい可能性があるが、現時点でいずれが優れているかについての結論を導くことは難しい。

32

33 一方、消化管出血予防薬によりもたらされる危険性が勘案される必要がある。胃酸分泌抑制薬

1 は、CDI の危険性を高める。2012 年に報告された、観察研究をまとめた3つのメタ解析では、PPI
2 使用により CDI 発生のオッズが有意に高くなる(3 研究のオッズ比:1.69、1.74 および 2.15)ことが示
3 されている⁸⁻¹⁰⁾。さらに、PPIやH2RAなどの制酸剤の投与は、肺炎リスクを高める。人工呼吸中の
4 患者においては、H2RA よりもスクラルファートを使用する方が人工呼吸器関連肺炎
5 (ventilator-associated pneumonia:VAP)発生率が低くなる。Cook らによるランダム的大規模
6 RCT では[1]、H2RA のラニチジンとスクラルファートを比較し、VAP 発生率は 19.1%対 16.2%(相対
7 リスク 1.18[0.92-1.51])で差がなく、死亡率も同等(23.5%対 22.9%)とされた。2000 年のメタ解析で
8 は、スクラルファートよりもラニチジンで肺炎発生率が高いとされた²⁾。近年行われた Huang らによ
9 るメタ解析は、上記の論文を含めた10RCT、2092 名が対象とされ、H2RA に比してスクラルファ
10 ト群で胃内の細菌定着(OR 2.03、[1.29-3.19])および肺炎発生率(OR 1.32[1.07-1.64])が有意に低
11 下した¹¹⁾。特に、H2RA 使用では晩期 VAP の発生率が高かった (OR 4.36[2.09-9.09])。Herzig ら
12 は、63878 例の入院患者データベースを解析し、制酸剤は全体の 52%に投与され、院内肺炎発生
13 率は 3.5%であり、重症度調整後、制酸剤使用患者の院内肺炎発生オッズは 1.3 (1.1-1.4)と有意に
14 高いと報告した。プロペンシティマッチ手法でも同様の結果が得られた。また、PPI において有
15 意の関連性が得られたが(OR 1.3[1.1-1.4]) H2RA との関連性は有意ではなかった (OR
16 1.2[0.98-1.4])¹²⁾。Eom らは 23 の RCT を含む 31 の研究を統合した。肺炎発生オッズは PPI 使用
17 (調整後 OR 1.27[1.11-1.46])、H2RA 使用 (調整後 OR 1.22[1.09-1.36])とも有意に高かった。
18 RCT のみを解析すると、H2RA で院内肺炎発生リスクを有意に高めた(RR1.22[1.01-1.48])¹³⁾。PPI
19 や H2RA には CDI や肺炎発生率を高める危険性があり、スクラルファートではその危険性は低い
20 といえる。

21
22 経腸栄養を受けている患者では、利益が少なく害が勝る可能性も指摘されている。Marik らは、
23 H2RA の効果と、経腸栄養の有無の関連性を評価するメタ解析を行った¹⁴⁾。17 研究(うち、経腸栄
24 養を半数以上の患者が施行していた研究は 3 研究)、1836 名が解析対象となった。H2RA は消化
25 管出血を有意に低下させたが (OR 0.47[0.29-0.76])、その治療効果は経腸栄養を受けない群に
26 においてのみ得られた。逆に、経腸栄養を受けている患者群では H2RA による消化管出血リスクは
27 不変で (OR 1.26[0.43-3.7])、院内肺炎発生率はむしろ上昇し (OR 2.81[1.20-6.56])、死亡率も増
28 加した(OR 1.89[1.04-3.44])[14]。対象となる研究数が少ないことが問題となるが、経腸栄養患者
29 における H2RA の投与が不要であることが示唆される。

30 まとめると、消化管出血のリスクが高い場合、予防効果に優れたPPIまたはH2RAを使用し、リス
31 クがあまり高くない場合には合併症の危険性を鑑みてスクラルファートを用いることは受け入れや
32 すい。一方、消化管出血のリスクがないか、経管栄養が行われている場合には、消化管出血予
33 防薬を投与しない選択が可能である。しかし、繰り返しになるが、消化性潰瘍予防による生命予

1 後改善効果は全体としては示されておらず、消化管出血のリスク層別化に基づく治療薬選択は、
2 前向き検討により確認されたものではない。したがって、個々の症例においてリスクを慎重に評価
3 するとともに、予防投薬の必要性、効果、あるいは関連合併症に関して常に観察評価しながら使
4 用判断することが肝要であろう。

5
6 <文献>

- 7 1) Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients.
8 Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308-14
- 9 2) Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the
10 prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation.
11 Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791-7
- 12 3) Conrad SA , Gabrielli A, Margolis B *et al.* Randomized, double-blind comparison of
13 immediate-release omeprazole oral suspension vs. intravenous cimetidine for the prevention
14 of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005 ; 33:760-5 .
- 15 4) Lin P, Chang C, Hsu P, et al: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs
16 histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care
17 patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197-205
- 18 5) Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine-2 receptor
19 antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a
20 meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:507-20
- 21 6) MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump
22 inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive
23 care unit. *JAMA Intern Med.* 2014;174:564-74. B
- 24 7) Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no
25 prophylaxis in critically ill patients: A systematic review of randomised clinical trials with
26 meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2014;40:11-22
- 27 8) Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea
28 and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1001-10
- 29 9) Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium
30 difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J*
31 *Gastroenterol.* 2012;107:1011-9.
- 32 10) Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, Thota P,
33 Sferra TJ, Hernandez AV. Association between proton pump inhibitor therapy and

- 1 Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:225-33.
- 2 11) Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus
3 sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of
4 10 randomized controlled trials. *Crit Care*. 2010;14:R194
- 5 12) Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the
6 risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA*. 2009;301:2120-8.
- 7 13) Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive
8 drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011; 83:310-9
- 9 14) Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A
10 systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222-8
- 11

1 4.分枝鎖アミノ酸(Branched Chain Amino Acids, BCAA)

2 CQ4.

3 BCAA rich な経静脈栄養の投与はするか？

4 A4.

5 一般的に重症患者に対する BCAA rich な経静脈栄養の投与はしないことを弱く推奨する。(2B)

6 (作成方法 F-1)

7 (肝不全を伴う意識障害患者については、J. 病態別栄養管理法を参照のこと)

8

9 <解説>

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

17

18 <文献>

- 19 1) Van Way CW 3rd, Moore EE, Allo M, et al: Comparison of total parenteral nutrition with 25 per
20 cent and 45 per cent branched chain amino acids in stressed patients. Am Surg 1985;51:
21 609-16
- 22 2) Ott LG, Schmidt JJ, Young AB, et al: Comparison of administration of two standard
23 intravenous amino acid formulas to severely brain-injured patients. Drug Intell Clin Pharm
24 1988; 22:763- 8
- 25 3) von Meyenfeldt MF, Soeters PB, Vente JP, et al: Effect of branched chain amino acid
26 enrichment of total parenteral nutrition on nitrogen sparing and clinical outcome of sepsis
27 and trauma: a prospective randomized double blind trial. Br J Surg 1990;77:924-9
- 28 4) Kuhl DA, Brown RO, Vehe KL, et al: Use of selected visceral protein measurements in the
29 comparison of branched-chain amino acids with standard amino acids in parenteral nutrition
30 support of injured patients. Surgery 1990;107:503-10
- 31 5) Garcia-de-Lorenzo A, Ortiz-Leyba C, Planas M, et al: Parenteral administration of different
32 amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects. Crit
33 Care Med 1997;25:418-24

- 1 6) McClave, S. A., Martindale, R. G., Vanek, V. W., et al. "Guidelines for the Provision and
2 Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical
3 Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
4 (A.S.P.E.N)." JPEN J Parenter Enteral Nutr 2009; 33(3): 277-316.
- 5 7) Singer P1, Berger MM, Van den Berghe G, et.al: ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition:
6 intensive care. Clin Nutr. 2009 Aug;28(4):387-400..
- 7 8) Dhaliwal R1, Cahill N, Lemieux M, et al. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013:
8 an update on current recommendations and implementation strategies. Nutr Clin Pract. 2014
9 Feb;29(1):29-43.
- 10

For Public Comment

1 5 高脂肪/低炭水化物(high fat & low CHO)栄養剤

2 CQ5.

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

4 A5.

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

7
8 <解説>

9 呼吸不全患者用の経腸栄養剤や静脈栄養剤に含まれる脂質の材料や組成(長鎖 vs.中鎖脂肪
10 酸、大豆油、オリーブ油、 ω -3 脂肪酸、10%溶液 vs. 20%溶液)についてのコンセンサスは得られて
11 いない。呼吸商を調整し、CO₂ 産生を減少させるために設計された特殊な高脂肪/低炭水化物の
12 栄養によってCO₂産生が低下すると考えられている。しかし、ICU患者で脂肪/炭水化物比率を上
13 げることによって、CO₂産生量が有意に減少したのは過剰な栄養が供給されていた症例のみで、
14 必要栄養量に見合った量を適切に投与されていた場合はCO₂産生量に対してそれほど影響しな
15 かった¹⁾。

16 ICU患者に対する高脂肪/低炭水化物の栄養は通常の栄養との比較で、死亡率^{2,3)}、感染性合
17 併症発生率³⁾、在院日数³⁾に影響しなかった。一方、高脂肪/低炭水化物経腸栄養剤の使用によ
18 って急性呼吸不全(COPDの急性増悪)患者の人工呼吸期間が通常の栄養剤に比べて有意に短
19 縮したことが示されている²⁾。CO₂産生が著しく増加し、CO₂貯留を生じやすい患者では経腸栄養
20 そのものが不耐性となる可能性がある¹⁾ので、必要栄養量を超える栄養投与は避けるべきである<sup>1,
21 2,4)</sup>。

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

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

30 なお、この項で述べた脂肪は一般的な脂肪組成に関するものであり、ARDS/ALIに対して推奨
31 される魚油やボラージ油とは異なるため、混同しないよう注意が必要である。

32
33 <文献>

- 1 1) Radrizzani D, Iapichino G. Nutrition and lung function in the critically ill patient. Clin Nutr.
2 1998;17:7-10.
- 3 2) Al-Saady NM, Blackmore CM, Bennett ED. High fat, low carbohydrate, enteral feeding lowers
4 PaCO₂ and reduces the period of ventilation in artificially ventilated patients. Intensive Care
5 Med. 1989;15:290-295.
- 6 3) Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral
7 formula with a high-protein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. Clin Nutr.
8 2003;22:295-305.
- 9 4) Barale F, Verdy S, Boillot A, et al. Calorimetric study of enteral low-carbohydrate diet in
10 patients with respiratory insufficiency and decompensation. Agressologie. 1990;31:77-79.
- 11 5) Masters B, Aarabi S, Sidhwa F, et al. High-carbohydrate, high-protein, low-fat versus
12 low-carbohydrate, high-protein, high-fat enteral feeds for burns. Cochrane Database Syst
13 Rev. 2012 Jan 18;1:CD006122.
- 14

1 6. 脂肪乳剤

2 CQ6-1.

3 脂肪乳剤の投与速度と投与量は？

4 A6-1.

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

7

8 <解説>

9 脂肪乳剤の投与量に関して、オーストラリアの急性期病院のアンケート調査¹⁾では、平均2
10 g/kg/day (1.0 g/kg/day~3.5 g/kg/day)と報告されているが、安全性についての検討は記載がな
11 い。また、Major Surgery 術後の検討ではWichmann ら²⁾が1.5g/kg/day までは安全であると報告
12 している。投与速度に関しては0.1g~0.2g triglycerides/kg/hr までは安全であるとCarpentier ら³⁾
13 は報告している。0.1g/kg/hr の速度は10%大豆油200mL を使用する際、50kg の患者に対して4
14 時間の投与時間となる。以上のことからESPENの静脈栄養のガイドライン⁴⁾では、脂肪乳剤は
15 0.7-1.5g/kg/日を超えないように投与すべきとしている。

16

17 <文献>

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

27

28

29

1 CQ6-2.

2 脂肪乳剤はいつ、どんな種類のものを投与するか？

3 A6-2.

4 1) 経腸栄養が施行できていれば、大豆由来の脂肪乳剤の投与を控えることを弱く推奨する。(2C)
5 (作成方法 A)

6 2) 経腸栄養が施行できていない場合、静脈栄養が 10 日間以内であれば、大豆由来の脂肪乳
7 剤の投与は控えることを弱く推奨する。(2C)(作成方法 A)

8 3) 経腸栄養が施行できていない場合、静脈栄養が 10 日間以上であれば、大豆由来の脂肪乳
9 剤を投与するべきであるが、至適な投与量に関する根拠は不十分である。(Unknown field)(作成
10 方法 A)

11 4) 栄養不良が基にある重症患者では、大豆由来の脂肪乳剤を投与するべきであるが、至適な投
12 与量に関する根拠は不十分である。(Unknown field)。(作成方法 A)

13

14 <解説>

15 現在、日本には、大豆由来の脂肪乳剤の他、鎮静薬として2,6-ジイソプロピルフェノール(ディブ
16 リバン、プロポフォル)があり、集中治療室でも使用されている。これは、溶媒として脂肪乳剤が
17 使用されており、大豆油(LCT)だけのもの(ディプリバン)と、大豆油(LCT)+中鎖脂肪酸MCT
18 (プロポフォル)のものがある。MCT の脂肪酸酸化にはL-カルニチン非依存性であることが知
19 られている。これら脂肪乳剤は1.1kcal/1mLのエネルギーがあることを考慮しながら栄養管理を行
20 うべきである。

21 経腸栄養が施行できている重症患者、10 日間以内の静脈栄養のみを行っている重症患者に
22 関しては、2 つのRCT^{1,2)}を鑑みれば大豆由来の脂肪乳剤は投与を控えることを考慮するべきで
23 ある。Battistellaらの報告¹⁾によると、外傷患者に関しては大豆由来の脂肪乳剤を使用した群が使
24 用しなかった群と比較して肺炎(73% vs 48%、 $p = 0.05$)や敗血症(43% vs 19%、 $p < 0.05$)が
25 有意に多かった。McCowen らの報告²⁾では低カロリー(炭水化物1000kcal/day、蛋白質70g/day)
26 と通常のカロリー(炭水化物25kcal/kg/day、蛋白質1.5g/kg/day、大豆由来の脂肪乳剤の使用)を
27 比較している。大豆由来の脂肪乳剤を使用した通常のカロリー群の方が低カロリー群と比較し感
28 染率が上昇する傾向にあった(53% vs 29%、 $p = 0.2$)。これら2つの報告によると死亡率に関し
29 ては脂肪乳剤の使用群、非使用群間に差は認められなかった。1990 年代後半から2000 年の
30 RCT であり、使用されている脂肪乳剤は大豆由来(n-6 系脂肪乳剤を多く含有)であった。現在、
31 ヨーロッパを中心にn-3 系脂肪酸やオリーブ油など含有した脂肪乳剤投与の臨床研究が活発に
32 行われており、その利点が注目されている。本邦では大豆由来の脂肪乳剤しか販売されていない
33 現状を考えると、n-3 系脂肪酸などが含有されている脂肪乳剤の開発販売にも期待が高まる。

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

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

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

18 長鎖脂肪酸(LCT) + 中鎖脂肪酸(MCT) とLCT を比較した4つのRCT があり、
19 Garnacho-Montero らの2002 年の報告⁴⁾では、敗血症患者72 人に対するICU での死亡率に関
20 してLCT+MCT(23%)とLCT(30%)と若干のICU 死亡率減少傾向があったが有意差は認めな
21 かった。他の3つのRCT^{5~7)}と合わせると死亡率減少は明確ではない(RR 0.84, CI 0.43, 1.61, p =
22 0.59)。Lovinelli ら⁷⁾はCOPD の患者14 人に対して人工呼吸からのウィーニングに関して比較し
23 たところLCT+MCT(52 \pm 36hr)はLCT(127 \pm 73hr)と比較して有意に短かった(p <0.05)が、全
24 体的な人工呼吸器からの離脱日数には差がなかった。感染率に関しては、Lindgren ら⁵⁾の報告
25 ではLCT+MCT(27%)とLCT(40%)とあるが、Lovinelli ら⁷⁾の報告では動脈血培養陽性率には
26 差がないとしている。ICU 滞在率に関してNijveldt ら⁶⁾とGarnacho-Montero J ら⁴⁾の報告でLCT
27 +MCT とLCT では差がなかった(p =0.51)。

28 脂肪乳剤に関しては、未だ不明な点が多く、今後さらなる検討が望まれる。

30 <文献>

- 31 1) Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, et al. A prospective, randomized trial of
32 intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition.
33 J Trauma 1997;43:52-8.

- 1 2) McCowen KC, Friel C, Sternberg J, et al. Hypocaloric total parenteral nutrition: Effectiveness
2 in prevention of hyperglycemia and infectious complications. A randomized clinical trial. *Crit
3 are Med* 2000; 28: 3606–11.
- 4 3) Devaud JC, Berger MM, Pannatier A. et al. Hypertriglyceridemia: a potential side effect of
5 propofol sedation in critical illness. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1990–8.
- 6 4) Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, et al. Clinical and metabolic
7 effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002;
8 18: 134–8.
- 9 5) Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Borg K, et al. Nitrogen sparing effect of structured
10 triglycerides containing both medium- and long-chain fatty acids in critically ill patients; a
11 double blind randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2001; 20: 43–8.
- 12 6) Nijveldt RJ, Tan AM, Prins HA, et al. Use of a mixture of medium-chain triglycerides and
13 longchain triglycerides versus longchain triglycerides in critically ill surgical patients: a
14 randomized prospective double-blind study. *Clin Nutr* 1998; 17: 23–9.
- 15 7) Lovinelli G, Marinangeli F, Ciccone A, et al. Parenteral nutrition in ventilated patients with
16 chronic obstructive pulmonary disease: long chain vs medium chain triglycerides. *Minerva
17 Anesthesiol* 2007; 73: 65–76.
- 18

1 7. 東洋医学的アプローチ

2 CQ7-1.

3 消化管運動の改善のために漢方薬の投与を行うか？

4 A7-1.

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

7 *クオリティ-D の文献が主なので構造化抄録は作成しない。

8

9 <解説>

10 該当する重症患者に対する無作為化試験は、検索し得なかった。集中治療領域で今後効果が
11 期待されている漢方薬としては、以下の二つが挙げられる。いずれも消化管の運動を改善させる
12 ことが基礎研究で報告されているものである。一つは、六君子湯であり、この薬剤は胃排泄能促
13 進作用¹⁾、摂食亢進作用を持つグレリンの分泌促進や分解阻害²⁾、グレリンシグナルの活性化³⁾
14 に関与していると報告されており、胃残量の多い集中治療患者に対する研究が待たれるところ
15 ある。二つ目は、大建中湯であり、この薬剤は 5-HT₃ 受容体、5-HT₄ 受容体を介するアセチルコリ
16 ン遊離促進作用^{4)、5)、6)}、モチリン分泌促進作用⁷⁾、腸管粘膜層受容体刺激作用⁸⁾による消化管
17 運動促進作用が報告されている。臨床例では、健康な米国人に対し、大建中湯 15g/日 5 日間投
18 与群とプラセボ群で上行結腸の排出時間を有意に短縮するという RCT⁹⁾、腹部術後イレウス例に
19 おける再手術率、再発率を低下するという RCT¹⁰⁾、胃全摘術後空腸ろう留置患者の栄養投与時
20 の症状を改善するという RCT¹¹⁾がある。

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

23

24 <文献>

25 1) Kido T, Nakai Y, Kase Y, et al. Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the
26 delay of gastric emptying induced by N(G)-nitro-L-arginine. J Pharmacol Sci 2005 ; 98 :
27 161-7.

28 2) Sadakane C, Muto S, Nakagawa K, et al. 10-Gingerol, a component of rikkunshito, improves
29 cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation. Biochem Biophys Res
30 Commun 2011 ; 412 : 506-11.

31 3) Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, et al. Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer
32 anorexia-cachexia and prolongs survival. Transl Psychiatry 2011 ; 1 : 23.

33 4) Shibata C, Sasaki I, Naito H, et al. The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut

- 1 motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery*
2 1999 ; 126 : 918-24.
- 3 5) Satoh K, Hayakawa T, Kase Y, et al. Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in
4 isolated guinea pig ileum. *Dig Dis Sci* 2001; 46 : 250-6.
- 5 6) Fukuda H, Chen C, Mantyh C, et al. The herbal medicine, Dai-Kenchu-to, accelerates delayed
6 gastrointestinal transit after the operation in rats. *J Surg Res* 2006 ; 131 : 290-5.
- 7 7) Nagano T, Itoh H, Takeyama M. Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides
8 (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull* 1999 ; 22 : 1131-3.
- 9 8) Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T, et al. Mechanism of atropine-resistant contraction
10 induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn J Pharmacol* 2001 ; 86 : 32-7.
- 11 9) Manabe N, Camilleri M, Rao A, et al. Effect of daikenchuto (TU-100) on gastrointestinal and
12 colonic transit in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010 ; 298 : 970-5.
- 13 10) Itoh T, Yamakawa J, Mai M, et al. The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on
14 post-operative ileus. *J Int Med Res* 2002 ; 30 : 428-32.
- 15 11) Endo S, Nishida T, Nishikawa K, et al. Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine,
16 improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *Am J Surg*
17 2006 ; 192 : 9-13.
18
19

1 CQ7-2.

2 消化管運動の改善のために鍼治療を行うか？

3 A7-2.

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

5 * 論文がひとつしかないので構造化抄録は作成しない。

6

7 <解説>

8 Pfabらは、Grade III、IVのクモ膜下出血の動脈瘤術後、脳内出血、頭部外傷で鎮静され、1日
9 500cc以上の胃残量が2日間続く患者に対し、電気鍼治療群(15名)と薬物治療群(15名)に分け
10 検討したRCTを報告している¹⁾。電気鍼治療群は両側のPC-6【内関:手の手掌側で手首から2
11 寸(1寸は患者の親指の幅)肩に向かった正中】を電気針刺激し、薬物治療群は、Metoclopramide
12 10mg~20mgを8時間毎に静注するのを標準治療とし、効果不十分の際はCisapride 10mgを8時
13 間毎に静注、Erythromycin 500mgを24時間毎に静注を追加した。2日続けて胃残量が200cc以
14 下になった時点で治療成功とし、6日間介入まで治療を行った結果、患者背景には差はなく、治療
15 5日後の成功率は、電気鍼治療群が80%、薬物治療群60%と有意差がなかったものの、48時間
16 以内に胃残量が200cc以下になった症例は電気鍼治療群47%に対し、薬物投与群20%
17 (P<0.05)と有意差を認め、さらに経腸栄養投与量から胃残量を減じた栄養バランスは、電気鍼治
18 療群で14名が増加したのに対し、薬物治療群は7名の増加にとどまり(P=0.014)、有効な経腸
19 栄養投与が行なえ、さらに副作用はなかったと報告した。

20 現在のところ報告がRCT1編しかなく、対象患者数、疾患も限られているためエビデンスレベル
21 はUnknown fieldとした。今後さらなる研究が報告されることが望まれる。

22

23 <文献>

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

26

1 G 血糖管理

2 1. 血糖目標値

3 CQ1.

4 目標血糖値はいくつにすべきか？

5 A1.

6 180mg/dL 以上の高血糖を呈した場合、血糖値を低下させるためにインスリン投与を開始する。血
7 糖値のコントロールを行う際には、目標血糖値は 180 mg/dL 以下とし、血糖値を 80-110mg/dL
8 に維持する強化インスリン療法は行わないことを強く推奨する(1A)(作成方法 A)。

9

10 <解説>

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

15 SSCG2008³⁾が報告されて以降、強化インスリン療法に関するいくつかの無作為化比較試験⁴⁻⁶⁾
16 とメタ解析^{7,8)}が報告された。これらの研究で強化インスリン療法は、重症低血糖(血糖値
17 $\leq 40\text{mg/dL}$)の発症頻度を有意に上昇させたが⁴⁻⁸⁾、死亡率は減少させなかった^{4,6)}。また、
18 NICE-SUGAR trial では、強化インスリン療法は 90 日死亡率を増加させた⁵⁾。Friedrich のメタ解析
19 では外科系・内科系いずれの集中治療患者を対象とした場合でも、強化インスリン療法は有益で
20 はないと報告している⁷⁾。

21 血糖値 180mg/dL 以上でインスリンプロトコルを開始することや 180mg/dL 以下を目標血糖値と
22 することの根拠は、NICE-SUGAR trial に由来している。NICE-SUGAR trial は、ICU 患者における血
23 糖管理の目標値を検証した無作為化比較試験のうち、最大規模の研究である。NICE-SUGAR
24 trial のサブグループ解析では、強化インスリン療法が死亡率に与える影響は、非糖尿病患者と糖
25 尿病患者の間で有意差はなかった(オッズ比; 非糖尿病患者 vs. 糖尿病患者, 1.12 vs. 1.21,
26 $p=0.60$)⁵⁾。従って、糖尿病患者であっても強化インスリン療法の使用は推奨できず、180mg/dL 以
27 下を目標血糖値とする。

28 DIGAMI study は、HbA1c 8%前後の心筋梗塞後患者を対象とし、目標血糖値 198 mg/dL 未満と
29 する血糖管理とインスリンを使用しない管理方法を比較検討した多施設無作為化比較試験であ
30 る⁹⁾。DIGAMI study では、目標血糖値 198 mg/dL 未満とする血糖管理を行うことは、インスリンを
31 使用しない場合と比較して一年後死亡率を有意に低下させた。糖尿病患者は低血糖の発生率が
32 高いため^{10,11)}、重症化以前に血糖コントロールが不良な患者で低血糖のリスクが高いと判断し
33 た場合、144-180mg/dL よりやや高めめの 198 mg/dL 未満を目標としても良い。

1 海外では血糖値の単位として、mmol/L を用いる国がある。1mmol/L=18mg/dL であり、上記の
2 180, 198mg/dL は、10, 11mmol/L から算出されている。血糖測定値の誤差は後述の通り大きい
3 め、血糖コントロールを行う際には、198 mg/dL 未満ではなく 200 mg/dl 未満など使用しやすい数値
4 を使用してもよい。

5 患者の状態、重症度および医療者の判断によるが、重症患者では、経静脈栄養や持続経腸栄
6 養によって栄養投与される場合がある。この際のインスリン投与は、間歇的投与と比較して、持続
7 的静脈投与の方が低血糖や血糖の変動が少なくなると考えられており、各ガイドラインでも推奨さ
8 れている。間歇的経腸栄養投与が行われている際には、間歇的インスリン投与の使用も考慮す
9 る。

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

14 15 <文献>

- 16 1) van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill
17 patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67
- 18 2) van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N*
19 *Engl J Med* 2006; 354:449-61.
- 20 3) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines
21 for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
- 22 4) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch
23 resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125-39.
- 24 5) Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically
25 ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-97.
- 26 6) Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy
27 for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341-8.
- 28 7) Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK. Does intensive insulin therapy really reduce mortality in
29 critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324.
- 30 8) Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among
31 critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009;
32 180:821-7.
- 33 9) Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed

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

14
15

2. 血糖コントロール

CQ2.

血糖値測定をどのようにすべきか？

A2.

1) 経静脈的インスリン療法をうけているすべての患者は血糖値とインスリン投与量が安定するまで 1-2 時間毎に、安定したのちは4時間毎に、血糖値を測定することを強く推奨する(1C)。(作成方法 C)

2) 毛細管血を使用した簡易血糖測定法は血液ガス分析器による血糖測定と比較して測定誤差が大きく、正確性に欠けるため、血液ガス分析器による血糖測定の使用を強く推奨する(1B)。(作成方法 C)

3) 血液ガス分析器による血糖測定でも測定誤差が生じるため、適宜中央検査室での血糖測定を行い、その正確性を確認することを強く推奨する(1B)。(作成方法 C)

<解説>

インスリン使用時に生じる危険な低血糖をさけるためには、頻回の血糖測定を行う必要がある。が、頻回の血糖管理は煩雑であり、医療者が他の治療を行う時間を減らしうる。過去の急性期血糖管理の研究では、血糖値は少なくとも 4 時間毎には測定されている。NICE-SUGAR study での通常血糖管理群 3013 名(目標血糖値;144-180mg/dL)でも血糖値は少なくとも 4 時間毎に測定されていた。が、477 名(15.8%)において41-70mg/dL の中等度低血糖が少なくとも 1 度は生じ、15 名(0.5%)において40mg/dL 以下の重度低血糖が少なくとも 1 度は生じていた。また、これらの低血糖発生はいずれも死亡率増加と有意に関連していた¹⁾。

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

多くの重症患者の血糖測定では簡易血糖測定が選択されるが、その測定値は不正確でしばしば高く見積もられるため、低血糖の発生を見逃す可能性がある。毛細管血を使用した簡易血糖測定は、血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意に測定誤差の発生率が高い²⁾。また、全血を用いた簡易血糖測定は、血液ガス分析器による血糖測定と比較して有意ではないが測定誤差の発生率が高い傾向がある²⁾。よって、重症患者における血糖管理は血液ガス分析器による血糖測定を使用する事が推奨される。しかし、低血糖帯(血糖値 80mg/dl 以下)では、血液ガス分析器による血糖測定においても有意に測定誤差の発生率が増加するため注意が必要であり、中央検査室での血糖測定による再検を適宜行い、その正確性を確認する必要がある。

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

5
6 <文献>

7 1) Finfer S., Liu B., Chittock DR., Norton R, et al.:Hypoglycemia and risk of death in
8 critically ill patients, N Engl J Med 2012;367:1108-1118

9 2) Inoue S., Egi M., Kotani J.,Morita K:Accuracy of blood-glucose measurements using
10 glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review,
11 Crit Care 2013;17:R48

12 3) Kanji S., Buffie J., Hutton B., Bunting PS, et al.:Reliability of point-of-care testing for
13 glucose measurement in critically ill adults, Crit Care Med 2005;33:2778-2785

14 4) Ghys T., Goedhuys W., Spincemaille K., Gorus F, et al.:Plasma-equivalent glucose at
15 the point-of-care: evaluation of Roche Accu-Chek Inform and Abbott Precision PCx glucose
16 meters, Clin Chim Acta 2007;386:63-68

17 5) Fekih Hassen M., Ayed S., Gharbi R., Ben Sik Ali H, et al.:Bedside capillary blood
18 glucose measurements in critically ill patients: influence of catecholamine therapy, Diabetes Res
19 Clin Pract 2010;87:87-91

1 H. 経腸栄養療法中の患者管理

2 1. 胃管の位置確認

3 CQ-1.

4 留置された胃管の位置確認はどのように行うか？

5 A-1.

6 胃管を留置あるいは再留置した場合、レントゲンによる確認をおこなうことを強く推奨する。(1D)

7 (作成方針 G)

8 *アウトカムを評価した文献がないため構造化はしない。

9

10 <解説>

11 2000 件以上の胃管挿入を観察した報告¹⁾では 1.3~2.4%に胃管の位置異常を認め、その約半数
12 は人工呼吸管理中の患者であった。胃管の誤留置による合併症は気胸が最も多く²⁾、国内外で死
13 亡例が報告^{1,3)}されている。

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

18

1 2. 胃内残量の管理

2 CQ2.

3 経腸栄養を継続しても良い胃内残渣量は？

4 A2-1.

5 胃内残量が⁸ 500ml未満であれば経腸栄養を中断しないことを弱く推奨する(2C)。(作成方針 A)

6

7 <解説>

8 SCCM と ASPEN の合同ガイドライン⁴⁾では胃内残量 250ml から 500ml 以内であれば経腸栄養
9 の中断を見送るべきとし、Canadian Clinical Practice Guidelines⁵⁾では胃内残量 500mlを閾値とし、
10 胃内残量が⁸ 250ml から 500ml 以内ならば経腸栄養継続を許容するとしている。

11 胃内残量をチェックした後の胃内残渣の対処として胃内残量が⁸ 250mlまでならば胃内へ戻して
12 も、破棄しても高血糖や下痢、胃内容物排出遅延などの合併症は変わらない⁶⁾ため、各施設の取
13 り決めで行う。

14

15

16

1 3. 経腸栄養投与中の体位

2 CQ3.

3 気管挿管患者の経腸栄養投与中の体位はどのようにすべきか？

4 A3-1.

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

6 A3-2.

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

8 針 A)

9

10 <解説>

11 経腸栄養管理中に限らず、重症患者へのヘッドアップを基本とした体位管理は最も経済的に負
12 担の少ない誤嚥予防対策である⁷⁻⁹⁾。(D-4-1 参照) 医師の指示が明確化されることでより徹底し
13 た体位管理ができる¹⁰⁾。

14

15

16

1 4. 経腸栄養の間欠投与と持続投与

2 CQ4.

3 経腸栄養は間欠投与と持続投与のどちらがよいか？

4 A4.

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

6

7 <解説>

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

11

12

13

14

1 5. 経腸栄養投与の開放式システムと閉鎖式システム

2 CQ5.

3 経腸栄養投与方法として開放式システムと閉鎖式システムのどちらがよいか？

4 A5.

5 開放式システムと閉鎖式システム両者いずれが栄養剤の感染による下痢の予防に有効であるか
6 を示す十分な根拠がない。(Unknown field, D) (作成方針 G)

7 *ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成するが、クオリティーD の文献が1つしか
8 ないので、構造化抄録は作成しない。

9

10 <解説>

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

14 ICU入院患者に対し、閉鎖式システムと開放式システムの使用を観察したふたつの報告では
15 は両者の違いによる下痢発生率、投与カロリー、投与タンパク量に有意差は認めていない^{14, 15)}。
16 そのためいずれかを選択するかは十分な根拠は存在しない。

17

18

19

1 6. 便失禁管理システム

2 CQ6.

3 経腸栄養管理中の激しい下痢に対して便失禁管理システムを使うか？

4 A6.

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

6 (作成方針 G)

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

9

10 <解説>

11 便失禁管理システムの使用で熱傷患者の尿路感染率及び軟部組織感染率が低下する¹⁶⁾。重
12 症患者への失禁関連皮膚障害のスキントラブルの予防または改善が報告¹⁷⁾されている。

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

15

16

1 7. 栄養チューブの口径と誤嚥

2 CQ7.

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

4 A-7.

5 栄養チューブは、誤嚥防止のためには、可及的に口径の小さなチューブを選択することを弱く推
6 奨する。(2D)ただし、胃内残量を測定する場合には口径の太いチューブが必要となる。(作成方
7 針 G)

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

10

11 <解説>

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

15

16

17

1 8. 胃瘻の適応

2 CQ8.

3 長期間の経鼻経管栄養を必要とする患者に胃瘻を造設するか？

4 A9.

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

6 (作成方針 G)

7 *ガイドラインに取り上げられていない項目を新たに作成するが、クオリティD の文献しかない、

8 評価アウトカムが一致しないことから、構造化抄録は作成しない。

9

10 <解説>

11 非重症患者のコホート研究²⁰⁾では PEG 増設 30 日後 78%の患者が生存し、経鼻栄養チューブ
12 に比べ、栄養チューブ自己(事故)抜去に関するトラブルも少ない。また小規模な RCT²¹⁾ではある
13 が早期胃瘻を増設した患者は経鼻経管栄養法に比べ肺炎発症率が少ないという報告がある。一
14 方、脳卒中発症後の患者を対象に経鼻経管栄養と胃瘻(PEG: Percutaneous Endoscopic
15 Gastrostomy)を比較した FOOD Trial²²⁾では 6 ヶ月後の機能的予後や死亡率は tube feeding 群よ
16 りも PEG 群で高く、早期の PEG 造設を勧めていない。これらの報告は対象患者(病態)が異なり、
17 結果の示す方向性も一致しないため、この CQ に対する Answer を決定する十分な根拠がない。

18

19

20

21

1 I. 静脈栄養療法中の患者管理

2 1. 中心静脈カテーテル挿入時の感染防御

3 CQ1.

4 中心静脈カテーテル挿入時の感染防御に有効な方法は？

5 A.1.

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

7 (1A) (推奨方法 A)

8

9 <解説>

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

18

19

20

21

1 2 中心静脈カテーテルの留置部位の選択

2 CQ2.

3 中心静脈カテーテル挿入部位はカテーテル感染発生に影響するか？

4 A2.

5 中心静脈カテーテル関連血流感染(catheter-related bloodstream infection)の発生率は、マキシ

6 マムプリコーションを行えば内頸静脈、鎖骨下静脈、大腿静脈のどの部位を選択しても変わらな

7 い。(2B)(推奨方法 A)

8

9 <解説>

10 大腿静脈への中心静脈カテーテルの留置は鎖骨下静脈や内頸静脈に比べ血流感染率が高く

11 ^{28, 29)}、内頸動脈は鎖骨下静脈に比べ血流感染が多い傾向 ³⁰⁾が示されていたが、中心静脈カテー

12 テルの細菌定着と感染率に差がない報告 ³¹⁾や細菌定着は鎖骨下静脈で少ないが感染率に差が

13 ないという報告 ³²⁾がある。また近年のメタ解析 ³³⁾ではいずれのアクセスにおいてもカテーテル関連

14 血流感染率に差はみられなかった。中心静脈カテーテル留置に際してはマキシマムプリコーショ

15 ンを実施し、気胸などの合併症によるリスクが少なく、かつ実施者の慣れた部位を選択すべきで

16 ある。

17

18

19

20

21

1 3 静脈カテーテルの交換

2 CQ3.

3 静脈カテーテルの交換時期は？

4 A3.

5 中心静脈カテーテルはカテーテル血流関連感染が疑われる場合のみ交換する。末梢静脈カテー
6 テルは 72～96 時間未満で交換しない。(2C) (作成方法 A)

7

8 <解説>

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

11 末梢静脈カテーテルについては 96 時間以降の交換でも静脈炎の発生率に差はない³⁵⁻³⁷⁾。中
12 心・末梢静脈カテーテルの交換については米国 CDC ガイドライン³⁸⁾の勧告に準ずる。

13

1 <文献>

- 2 1) Sorokin R, Gottlieb JE. Enhancing patient safety during feeding-tube insertion: a review of
3 more than 2,000 insertions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2006 ;30(5):440-5.
- 4 2) Elpis Giantsou, Kevin J. Gunning. Blindly inserted nasogastric feeding tubes and thoracic
5 complications in intensive care. Health. 2010;2;10:1135-41.
- 6 3) 経鼻栄養チューブ誤挿入による死亡事故について. 日本看護協会医療看護安全情報 2005.
- 7 4) Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, et al: Guidelines for the provision and assessment of
8 nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine
9 and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. Crit Care
10 Med. 2009;37:1757-61.
- 11 5) Dhaliwal R1, Cahill N, Lemieux M, et al: The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013:
12 an update on current recommendations and implementation. Nutr Clin Pract. 2014;29;1:29-43.
- 13 6) Juve-Udina ME, Valls-Miro C, Carreno-Granero A, et al. To return or to discard? Randomised
14 trial on gastric residual volume management. Intensive & critical care nursing .
15 2009;25;5:258-67.
- 16 7) Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial
17 pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. Lancet. 1999 ; 354 :
18 1851-58.
- 19 8) van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al: Feasibility and effects of
20 the semirecumbent position to prevent ventilator associated pneumonia: A randomized study.
21 Crit Care Med. 2006 ; 34 : 396-402.
- 22 9) Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al: Tracheobronchial aspiration of gastric contents in
23 critically ill tube fed patients frequency outcomes and risk factors. Crit Care Med. 2006 ; 34 :
24 1007-15.
- 25 10) Helman DL Jr, Sherner JH 3rd, Fitzpatrick TM, et al: Effect of standardized orders and
26 provider education on head of bed positioning in mechanically ventilated patients. Crit Care
27 Med. 2003 ; 31 : 2285-90.
- 28 11) Ciocon JO, Galindo-Ciocon DJ, Tiessen C, et al: Continuous compared with intermittent tube
29 feeding in the elderly. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1992 ; 16 : 525-28.
- 30 12) Steevens EC, Lipscomb AF, Poole GV, et al: Comparison of continuous vs intermittent
31 nasogastric enteral feeding in hospitalized patients: Perceptions and practice. Nutr Clin Pract.
32 2002 ; 17 : 118-22.
- 33 13) Hiebert JM, Brown A, Anderson RG, et al: Comparison of continuous vs intermittent tube

- 1 feedings in adult burn patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1981 ;5: 73–75.
- 2 14) Mickschl DB, Davidson LJ, Flournoy DJ, et al: Contamination of enteral feedings and diarrhea
3 in patients in intensive care units. *Heart Lung.* 1990 ;19: 362–70.
- 4 15) Stella Marys Rigatti SilvaI; Michelli Cristina Silva de AssisII; Carla Rüsane de Moraes Silveira
5 et al: Open versus closed enteral nutrition systems for critically ill adults: is there a
6 difference? *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58;2:229–33.
- 7 16) Jane Echois, Bruce C.Friedman, Robert F.Mullins, et al. Clinical utility and economic impact
8 of introducing a bowel management system. *J wound ostomy continence Nurs.* 2007 ;34;
9 6:664–70
- 10 17) Padmanabhan A, Stern M, Wishin J, et al. Clinical Evaluation of a Flexible Fecal Incontinence
11 management system. *Am J Respir Crit Care Med.*2007 ;16;4:384–93.
- 12 18) Masanori Nishi, Itaru Takehara, Tetsuo Ikai, et al, Effects of nasogastric tube on swallowing
13 frequency of swallowing residue and back flow of bolus. *The Japanese Association of*
14 *Rehabilitation Medicine.*2006;43;4:243–48.
- 15 19) Metheny NA, Stewart J, Nuetzel G, et al.: Eff ect of feeding–tube properties on residual
16 volume measurements intube–fed patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2005 ;29: 192–97.
- 17 20) Taylor CA, Larson DE, Ballard DJ, Bergstrom LR, Silverstein MD, Zinmeister AR, DiMagno EP.
18 Predictors of outcome after percutaneous endoscopic gastrostomy: a community–based
19 study. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1042–49.
- 20 21) Kostadima E, Kaditis AG, Alexopoulos EI, et al. Early gastrostomy reduces the rate of
21 ventilator–associated pneumonia in stroke or head injury patients. *Eur Respir J*
22 2005;26;1:106–11.
- 23 22) Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of
24 enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised
25 controlled trial. *Lancet* 2005;4;365;9461:764–72.
- 26 23) Carrer S, Bocchi A, Bortolotti M, et al. Effect of different sterile barrier precautions and
27 central venous catheter dressing on the skin colonization around the insertion site. *Minerva*
28 *Anesthesiol* 2005;71:197–206.
- 29 24) Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter–related
30 infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp*
31 *Epidemiol* 1994;15:231–8.
- 32 25) Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An Intervention to Decrease Catheter–Related
33 Bloodstream Infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725–32.

- 1 26) McLaws ML, Burrell A. Zero risk for central line-associated bloodstream infection: Are we
2 there yet? *Crit Care Med* 2012;40:388-93.
- 3 27) O'Grady, N. P., M. Alexander, L. A. Burns, et al. "Guidelines for the Prevention of Intravascular
4 Catheter-Related Infections." *Clin Infect Dis* 2011;52;9:162-93.
- 5 28) Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous
6 catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:700-7.
- 7 29) Lorente L, Henry C, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Central venous catheter-related
8 infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care* 2005; 9: 631-
9 5.
- 10 30) Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: internal jugular
11 versus subclavian access—a systematic review. *Crit Care Med* 2002; 30:454-60.
- 12 31) Deshpande KS, Hatem C, Ulrich HL, et.al. The incidence of infectious complications of central
13 venous catheters at the subclavian, internal jugular, and femoral sites in an intensive care unit
14 population. *Crit Care Med* 2005 ;33;1:13-20
- 15 32) Gowardman JR, Robertson IK, Parkes S, et al. Influence of insertion site on central venous
16 catheter colonization and bloodstream infection rates. *Intensive Care Med.*
17 2008 ;34;6:1038-45.
- 18 33) Marik P, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with
19 femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a
20 systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med* 2012;40:2479-85.
- 21 34) Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis*
22 2011;52;9:162-93.
- 23 35) Lai KK: Safety of prolonging peripheral cannula and i.v. tubing use from 72 hours to 96 hours.
24 *Am J Infect Control.* 1998 ;26 : 66-70.
- 25 36) Webster J, Clarke S, Paterson D. Routine care of peripheral intravenous catheters versus
26 clinically indicated replacement: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337 doi:
27 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a339> (Published 08 July 2008) Cite this as: *BMJ* 2008;337:a339
- 28 37) Webster J, Osborne S, Rickard CM, et.al. Clinically-indicated replacement versus routine
29 replacement of peripheral venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;30;4
- 30 38) Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis*
31 2011;52;9:162-93
- 32

第3章 栄養管理の実際:小児

A. 栄養療法の必要性

1. 栄養投与の必要性

CQ1.

栄養不良の予後への影響と対処方法は？

A1.

1) 栄養不良は予後に影響する可能性がある。(2C)(作成方針 F-1)

2) しかし、対処方法については未解決である。(Unknown field, C)(作成方針 F-1)

<解説>

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

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

1 **B. 栄養評価**

2 1. 栄養評価の必要性

3 CQ1.

4 栄養評価はどのように行うか

5 A1-1.

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

7 A1-2.

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

9

10 2. 栄養評価指標の有無

11 CQ2.

12 客観的な栄養評価指標として何をを使うか？

13 A2.

14 客観的な栄養評価指標はない。(unknown field, D)(作成方法 F-1)

15

16 <解説>

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

- 1 蛋白合成の優先順位が変化し、アルブミンやプレアルブミンの合成は低下するので⁸⁾、単純に栄
- 2 養評価としては使用できない⁹⁾。
- 3
- 4

For Public Comment

1 C. エネルギー投与量

2 1. 栄養消費量の推定

3 CQ1.

4 エネルギー消費量はどのように推定するか

5 A1.

6 間接熱量計を用いてエネルギー消費量を計測し、なければ予測計算式を使うことを弱く推奨する。

7 (2C)(作成方法 F-1)

8

9 2. 栄養投与量の決定

10 CQ2.

11 投与エネルギー量の決定はどのように行うか

12 A2.

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

14

15 <解説>

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

1 ことは、安易で不正確になる恐れがある¹⁸⁻¹⁹⁾。以上より、これら重症病態に陥った小児患者のエ
2 ネルギー消費量の測定に関しては、間接熱量計による REE の測定が望ましい。さまざまな重症病
3 態の小児で、間接熱量計による REE 測定が可能との報告がある²⁰⁻²⁴⁾。ただし、機材は高価であり、
4 日常的に使用するのは困難である。
5 重症病態に陥った小児への適切なエネルギー投与量に関してはほとんど検討されていない。推
6 奨されるエネルギー投与量に関しては今後の研究が待たれる。

7
8
9
10

For Public Comment

1 D. 三大栄養素(多量栄養素):炭水化物、たんぱく質、脂質

2 1. 三大栄養素の投与量

3 CQ1.

4 炭水化物、たんぱく質、脂質の投与量は？

5 A1.

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

7

8 <解説>

9 投与エネルギー量の推奨はできないこともあり、炭水化物、たんぱく質、脂質のいわゆる三大
10 栄養素の推奨投与量も同様に明確な結論はない。

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

14 重症病態や、手術侵襲後では蛋白の異化と代謝が亢進する。蛋白代謝の亢進によりアミノ酸が
15 継続的に供給され、蛋白合成に使用される。すなわち、骨格筋から肝臓や創傷部位、また、免疫
16 応答に関わる組織にアミノ酸の再分配が行われる。これらは、侵襲時の生理学的応答を最大限
17 にする反応といえる。異化と合成は共に亢進するが、優勢なのは異化である。よって蛋白平衡は
18 負となり、骨格筋消耗、体重減少、免疫機能不全に至る。乳児では術後、蛋白分解が 25%上昇し、
19 敗血症を併発すると尿中窒素排泄は増加する^{25, 26)}。重症病態においてたんぱく質(アミノ酸)の投
20 与は、創傷治癒や免疫応答のために必要と考えられる。ただし、腎機能や肝機能障害が存在す
21 るときには、過剰な蛋白投与は避けるべきである。4~6g/kg/day という高たんぱく投与下では、高
22 窒素血症、代謝性アシドーシス、および神経発達異常といった有害事象が認められている²⁷⁾。アミ
23 ノ酸投与に関する推奨投与量に関して、ASPENのガイドライン²⁸⁾では、0~2歳では2~3g/kg/day、
24 2~13歳では1.5~2g/kg/day、13~18歳では1.5g/kg/dayの蛋白投与が必要であるとの記載が
25 あるが、これらは根拠に乏しい専門家の意見である。乳児集中治療患者を対象として、標準的な
26 ミルクに比し、蛋白および、1mlあたりのエネルギー量を上げた経腸栄養剤の投与効果について
27 の報告があり、窒素バランスの有意な改善を認めたとされる^{29, 30)}。Botránら³¹⁾は1か月から16
28 歳までの小児41名において、標準的な経腸栄養剤に比し、たんぱく質のみを強化した経腸栄養
29 剤の投与効果について検討を行い、有意なレチノール結合蛋白の上昇を認めたと報告している。
30 これらの報告は窒素バランスやその他栄養パラメータの改善に焦点を絞っており、ICUでの転帰
31 については記載がない。よって、このような蛋白を増量した経腸栄養が小児集中治療において有
32 益であるか否かについては、さらなる検討が必要といえる。

33 脂質に関しても、糖やたんぱく質と同様に、侵襲により代謝は亢進する³²⁾。小児においても重症

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

8

9

10

11

For Public Comment

1 E. 栄養投与ルート決定

2 1. 栄養投与ルート決定

3 CQ1.

4 経腸栄養、静脈栄養どちらを選択するか

5 A1-1.

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

7 A1-2.

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

9

10 2. 経腸栄養の投与ルートの選択

11 CQ2.

12 経腸栄養の投与ルートの選択(経口、経胃、経腸)はどのように行うか

13 A2-1.

14 早く目標エネルギー量に到達させたい場合、経胃投与よりも経空腸投与(幽門後投与)を行うこと

15 を弱く推奨する。(2B) (作成方法 F-1)

16 A2-2.

17 胃食道逆流や、胃排泄遅延を認める場合には経空腸投与(幽門後投与)を行うことを弱く推奨する。

18 (2D) (作成方法 F-1)

19

20 <解説>

21 栄養をどのような経路で投与するかは、重要な選択である。消化管機能が正常である場合に
22 は、経腸栄養が望ましい。経腸栄養は静脈栄養に関連した感染のリスクが加わることなく、費用
23 効率も良い方法である³⁵⁾。小児領域では至適な栄養投与経路に焦点を当てた RCT は行われてい
24 ないが、経腸栄養はこれまでも様々な重症病態に陥った小児に対し施行できている^{36, 37)}、また近
25 年行われた大規模な前方視コホート研究では経腸栄養での投与エネルギー量が目標値に近い
26 ほど 60 日死亡率が低いことが報告されている³⁸⁾。よって「腸管は使用できるならば経腸栄養を施
27 行すべき」という原則は小児 ICU 患者においても適用可能と思われる。

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

30 経腸栄養は、処置や人工呼吸離脱に関連してしばしば中断を余儀なくされる。Tarlor³⁹⁾は、小
31 児集中治療室に 3 日以上入室した患児について栄養投与実施状況を検討し、およそ 6 割が入室
32 後 24 時間以内に経腸栄養が施行されるも、処置などで 264 回中断されたと報告している。一方、
33 Lyon⁴⁰⁾らは、抜管前後で経腸栄養剤の幽門後投与を継続しても、誤嚥など呼吸および消化管合併

1 症は増加せず、より高い割合で必要エネルギー量を投与できたと報告している⁴⁰⁾。医療者が経腸
2 栄養の中断を認識し、可及的速やかに再開することは、小児重症病態での経腸栄養施行におい
3 て重要である。

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

16
17
18
19

1 F. 免疫調整経腸栄養剤

2 1. 免疫調整経腸栄養剤: immuno-modulating diet

3 CQ1.

4 免疫調整経腸栄養剤の投与を行うか？

5 A1.

6 免疫調整経腸栄養剤を投与は、重症病態の小児においてその有効性を示す根拠がないため、投
7 与しないことを弱く推奨する。(2B)(作成方法 F-2)

8
9 <解説>

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

30

31

32

1 G. 血糖管理

2 1. 血糖の目標値

3 CQ1.

4 血糖値の目標値はどのように設定するか。

5 A1.

6 215mg/dl 以下を目標とし、強化インスリン療法は行わないことを強く推奨する。(1A)(作成方法 G)
7 (表 3G-1)

9 <解説>

10 小児重症病態において、高血糖は成人と同様にしばしば認められ、後方視的検討では、予後不
11 良に関連することが示されている⁵²⁻⁵⁴。高血糖に対して、インスリンを用いて厳格に血糖値を管理
12 すること(Tight Glycemic Control: TGC、もしくは Intensive Insulin Therapy: IIT)で、ICU における臨
13 床転帰を改善させる報告は成人領域を中心に報告されてきた。Vlasselaers ら⁵⁵は小児集中治療
14 室入室患児 700 例について厳格な血糖管理(1 歳未満 50~80mg/dl、一歳以上 70~100mg/dl)
15 を行った結果、IIT 群で 30 日死亡率の低下と ICU 在室日数の減少を認めたと報告した。さらに、
16 新生児心臓手術のサブグループにおいては IIT が心筋逸脱酵素やカテコラミン使用量の有意な低
17 下に繋がったとした⁵⁶。ただし、同検討では IIT 群で 25%に低血糖を認めている(その後の検討⁵⁷)
18 で、両群間に神経学的所見や知能テストにおいて差はなかったとしている。)Fram ら⁵⁸は、小児熱
19 傷患者 20 名に対して厳格な血糖管理(IIT 群は血糖 80-110mg/dl にコントロール、対照群は
20 215mg/dl 以下に血糖をコントロール)を行い、受傷後 21 日目で対照群において認められた基礎代
21 謝量の上昇が IIT 群では認めず、またインスリン感受性が改善したと報告した。一方、Agus ら⁵⁹
22 は 0~36 か月の小児心臓手術後 980 名での IIT(80-110mg/dl に血糖値をコントロール)の有用性
23 検討を行い、死亡率、人工呼吸管理日数、ICU 在室日数、感染性合併症発症率に差を認めな
24 かったと報告しており、また心臓手術以外の病態を含む小児においても同様に否定されている⁶⁰。
25 以上を加味すれば、小児集中治療患者での IIT の臨床的評価は定まっていないとするのが妥当
26 である。

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

31 (表 3G-1. 小児の血糖値の構造化抄録を参照のこと)

1 H. 経腸栄養投与プロトコル、チーム医療

2 1.

3 経腸栄養投与プロトコル、チーム医療(NST)の意義

4 CQ1.

5 経腸栄養プロトコルやチーム医療の意義は何か。

6 A1.

7 より早く目標投与エネルギー量に達する手段として、栄養サポートチーム(NST: Nutrition Support
8 Team)の介在や、積極的な経腸栄養プロトコルの使用を弱く推奨する。(2D)(作成方法 F-1)

10 <解説>

11 小児重症病態における栄養投与経路はさまざまであり、水分制限や循環動態の不安定さなど、
12 栄養投与を妨げる要因も多い。本邦においても NST は定着しつつあり、病院内外での栄養サポ
13 ートと栄養療法に関する合併症の減少、および入院期間の短縮とそれに伴う医療費の節減など
14 が報告されている⁶¹⁾。ただ、小児集中治療における患児の転帰及ぼす影響は明らかでない。

15 Gurgueria ら⁶²⁾は PICU 入室患者に対する後方視的コホート研究を行った。NST の関与度合いは
16 経腸栄養実施率の上昇や静脈栄養実施率の減少に関連し、経腸栄養施行日数が在室日数の半
17 分を超える患児では死亡リスクが低かったと報告した。一方、Lambe ら⁶³⁾の後方視的コホート研究
18 では、目標エネルギー量や蛋白量に達する時間に関して、NST 導入前後で差を認めなかったとさ
19 れる。

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

25 <文献>

26 1) Pollack MM, Ruttimann UE, Wiley JS. Nutritional depletions in critically ill children: associations
27 with physiologic instability and increased quantity of care. JPEN J Parenter Enteral Nutr.

28 1985 ;9:309-13.

29 2) Leite HP, Isatugo MK, Sawaki L, et al. Anthropometric nutritional assessment of critically ill
30 hospitalized children. Rev Paul Med. 1993 Jan-Feb;111(1):309-13.

31 3) Hulst J, Joosten K, Zimmermann L, Hop W, van Buuren S, Büller H, Tibboel D, van Goudoever J.
32 Malnutrition in critically ill children: from admission to 6 months after discharge. Clin Nutr. 2004
33 Apr;23(2):223-32.

- 1 4) Pollack MM, Wiley JS, Kanter R, Holbrook PR. Malnutrition in critically ill infants and children.
2 JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1982 Jan-Feb;6(1):20-4.
- 3 5) de Souza Menezes F, Leite HP, Koch Nogueira PC. Malnutrition as an independent predictor of
4 clinical outcome in critically ill children. Nutrition. 2012 Mar; 28(3): 267-70.
- 5 6) Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, et al. The effect of cumulative energy and protein
6 deficiency on anthropometric parameters in a pediatric ICU population. Clin Nutr. 2004; 23:
7 1381-9.
- 8 7) Robinson MK, Trujillo EB, Mogensen KM, et al. Improving nutritional screening of hospitalized
9 patients: the role of prealbumin. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003; 27: 389-95.
- 10 8) Dickson PW, Bannister D, Schreiber G. Minor burns lead to major changes in synthesis rates of
11 plasma proteins in the liver. J Trauma. 1987; 27: 283-6.
- 12 9) Hulst JM, van Goudoever JB, Zimmermann LJ, et al. The role of initial monitoring of routine
13 biochemical nutritional markers in critically ill children. J Nutr Biochem. 2006; 17: 57-62.
- 14 10) de Groof F, Joosten KF, Janssen JA, et al. Acute stress response in children with
15 meningococcal sepsis: important differences in the growth hormone/insulin-like growth factor I
16 axis between nonsurvivors and survivors. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 3118-24.
- 17 11) Coss-Bu JA, Jefferson LS, Walding D, et al. Resting energy expenditure and nitrogen balance
18 in critically ill pediatric patients on mechanical ventilation. Nutrition. 1998; 14: 649-52.
- 19 12) Suman OE, Mlcak RP, Chinkes DL, et al. Resting energy expenditure in severely burned
20 children: analysis of agreement between indirect calorimetry and prediction equations using the
21 Bland-Altman method. Burns. 2006; 32: 335-42.
- 22 13) Larsen BM, Goonewardene LA, Field CJ. Low energy intakes are associated with adverse
23 outcomes in infants after open heart surgery. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 37: 254-60, 2013
24
- 25 14) Letton RW, Chwals WJ, Jamie A, et al. Early postoperative alterations in infant energy use
26 increase the risk of overfeeding. J Pediatr Surg. 1995; 30: 988-92.
- 27 15) Askanazi J, Rosenbaum SH, Hyman AI, et al. Respiratory changes induced by the large glucose
28 loads of total parenteral nutrition. JAMA. 1980; 243: 1444-7.
- 29 16) Grohskopf LA, Sinkowitz-Cochran RL, Garrett DO, et al. A national point-prevalence survey of
30 pediatric intensive care unit-acquired infections in the United States. J Pediatr. 2002; 140:
31 432-8.
- 32 17) Alaedeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia
33 correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. J Pediatr

- 1 Surg. 2006; 41: 239–44.
- 2 18) Mehta NM, Bechard LJ, Leavitt K, et al. Cumulative energy imbalance in the pediatric intensive
3 care unit: role of targeted indirect calorimetry. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33: 336–44.
- 4 19) Vazquez Martinez JL, Martinez–Romillo PD, et al. Predicted versus measured energy
5 expenditure by continuous, online indirect calorimetry in ventilated, critically ill children during
6 the early postinjury period. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5: 19–27.
- 7 20) de Klerk G, Hop WC, de Hoog M, et al. Serial measurements of energy expenditure in critically
8 ill children: useful in optimizing nutritional therapy? *Intensive Care Med.* 2002; 28: 1781–5.
- 9 21) White MS, Shepherd RW, McEniery JA. Energy expenditure measurements in ventilated
10 critically ill children: within– and between–day variability. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23:
11 300–4.
- 12 22) White MS, Shepherd RW, McEniery JA. Energy expenditure in 100 ventilated, critically ill
13 children: improving the accuracy of predictive equations. *Crit Care Med.* 2000; 28: 2307–12.
- 14 23) Mlcak RP, Jeschke MG, Barrow RE, et al. The influence of age and gender on resting energy
15 expenditure in severely burned children. *Ann Surg.* 2006; 244: 121–30.
- 16 24) Framson CM, LeLeiko NS, Dallal GE, et al. Energy expenditure in critically ill children. *Pediatr*
17 *Crit Care Med.* 2007; 8: 264–7.
- 18 25) Keshen TH, Miller RG, Jahoor F, et al. Stable isotopic quantitation of protein metabolism and
19 energy expenditure in neonates on– and post–extracorporeal life support. *J Pediatr Surg.* 1997;
20 32: 958–62
- 21 26) Duffy B, Pencharz P. The effects of surgery on the nitrogen metabolism of parenterally fed
22 human neonates. *Pediatr Res.* 1986; 20: 32–5.
- 23 27) Premji S, Fenton T, Sauve R. Does amount of protein in formula matter for low–birthweight
24 infants? A Cochrane systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30: 507–14.
- 25
- 26 28) Mehta NM, Compher C; A.S.P.E.N. Board of Directors. Clinical Guidelines: nutrition support of
27 the critically ill child. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33: 260–76.
- 28 29) de Betue CT, van Waardenburg DA, Deutz NE, et al. Increased protein–energy intake promotes
29 anabolism in critically ill infants with viral bronchiolitis: a double–blind randomised controlled trial.
30 *Arch Dis Child.* 2011; 96: 817–22.
- 31 30) van Waardenburg DA, de Betue CT, Goudoever JB, et al. Critically ill infants benefit from early
32 administration of protein and energy–enriched formula: a randomized controlled trial. *Clin Nutr.*
33 2009; 28: 249–55.

- 1 31) Botrán M, López-Herce J, Mencía S, et al. Enteral nutrition in the critically ill child: comparison
2 of standard and protein-enriched diets. *J Pediatr.* 2011; 159: 27-32.
- 3 32) Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Nutritional impact on the energy cost of fat fuel
4 mobilization in polytrauma victims. *J Trauma.* 1990; 30: 147-54.
- 5 33) Coss-Bu JA, Klish WJ, Walding D, et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate
6 utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74: 664-9.
- 7 34) Van Aerde JE, Sauer PJ, Pencharz PB, et al. Metabolic consequences of increasing energy
8 intake by adding lipid to parenteral nutrition in full-term infants. *Am J Clin Nutr.* 1994; 59: 659-62.
- 9 35) de Lucas C, Moreno M, López-Herce J, et al. Transpyloric enteral nutrition reduces the
10 complication rate and cost in the critically ill child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 30:
11 175-80.
- 12 36) Briassoulis G, Zavras N, Hatzis T. Malnutrition, nutritional indices, and early enteral feeding in
13 critically ill children. *Nutrition.* 2001; 17: 548-57.
- 14 37) Chellis MJ, Sanders SV, Webster H, et al. Early enteral feeding in the pediatric intensive care
15 unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996; 20: 71-3.
- 16 38) Mehta NM, Bechard LJ, Cahill N, et al. Nutritional practices and their relationship to clinical
17 outcomes in critically ill children—an international multicenter cohort study. *Crit Care Med.*
18 2012; 40: 2204-11.
- 19 39) Taylor RM, Preedy VR, Baker AJ, et al. Nutritional support in critically ill children. *Clin Nutr.*
20 2003; 22: 365-9.
- 21 40) Lyons KA, Brill R, Wieman RA, et al. Continuation of transpyloric feeding during weaning of
22 mechanical ventilation and tracheal extubation in children: a randomized controlled trial. *JPEN J*
23 *Parenter Enteral Nutr.* 2002; 26: 209-13.
- 24 41) Horn D, Chaboyer W. Gastric feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Am*
25 *J Crit Care.* 2003; 12: 461-8.
- 26
- 27 42) Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA. Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children
28 receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest.* 2004; 126: 872-8.
- 29 43) Phipps LM, Weber MD, Ginder BR, et al. A randomized controlled trial comparing three different
30 techniques of nasojejunal feeding tube placement in critically ill children. *JPEN J Parenter*
31 *Enteral Nutr.* 2005; 29: 420-4.
- 32 44) Spalding HK, Sullivan KJ, Soremi O, et al. Bedside placement of transpyloric feeding tubes in
33 the pediatric intensive care unit using gastric insufflation. *Crit Care Med.* 2000; 28: 2041-4.

- 1 45) Briassoulis G, Filippou O, Hatzi E, et al.
2 Early enteral administration of immunonutrition in critically ill children: results of a blinded
3 randomized controlled clinical trial. *Nutrition*. 2005; 21: 799–807.
- 4 46) Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, et al. Comparative effects of early randomized immune
5 or non-immune-enhancing enteral nutrition on cytokine production in children with septic shock.
6 *Intensive Care Med*. 2005; 31: 851–8.
- 7 47) Briassoulis G, Filippou O, Kanariou M, et al. Temporal nutritional and inflammatory changes in
8 children with severe head injury fed a regular or an immune-enhancing diet: A randomized,
9 controlled trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7: 56–62.
- 10 48) Albers MJ, Steyerberg EW, Hazebroek FW, et al. Glutamine supplementation of parenteral
11 nutrition does not improve intestinal permeability, nitrogen balance, or outcome in newborns and
12 infants undergoing digestive-tract surgery: results from a double-blind, randomized, controlled
13 trial. *Ann of Surg* 2005; 241, 599–606
- 14 49) Carcillo JA, Carcillo JA, Dean JM, et al. The randomized comparative pediatric critical illness
15 stress-induced immune suppression (CRISIS) prevention trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2012; 13,
16 165–173
- 17 50) Barbosa E, Moreira EA, Goes JE, et al. Pilot study with a glutamine-supplemented enteral
18 formula in critically ill infants. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1999; 54: 21–4.
- 19 51) Mayes T, Gottschlich MM, Kagan RJ. An evaluation of the safety and efficacy of an
20 anti-inflammatory, pulmonary enteral formula in the treatment of pediatric burn patients with
21 respiratory failure. *J Burn Care Res*. 2008; 29: 82–8.
- 22 52) Alaedeen DI, Walsh MC, Chwals WJ. Total parenteral nutrition-associated hyperglycemia
23 correlates with prolonged mechanical ventilation and hospital stay in septic infants. *J Pediatr*
24 *Surg*. 2006; 41: 239–44
- 25 53) Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr*. 2005; 146:
26 30–4.
- 27 54) Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, et al. Association of timing, duration, and intensity of
28 hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*.
29 2004; 5: 329–36.
- 30 55) Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in pediatric
31 intensive care: prospective, randomized controlled study. *Lancet*. 2009; 373, 547–556.
- 32 56) Vlasselaers D, Mesotten D, Langouche L, et al. Tight glycaemic control protects the
33 myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010; 90:

- 1 22–9.
- 2 57) Mesotten D, Gielen M, Sterken C, et al. Neurocognitive development of children 4 years after
3 critical illness and treatment with tight glucose control: a randomized controlled trial. *JAMA*.
4 2012; 308: 1641–50.
- 5 58) Fram RY, Cree MG, Wolfe RR, et al. Intensive insulin therapy improves insulin sensitivity and
6 mitochondrial function in severely burned children. *Crit Care Med*. 2010; 38, 1475–1483.
- 7 59) Agus MS, Steil GM, Wypij D, et al. Tight glycemic control versus standard care after pediatric
8 cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2012; 367, 1208–19.
- 9 60) Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric
10 intensive care. *N Engl J Med*. 2014; 370: 107–18.
- 11 61) Higashiguchi T, Yasui M, Bssho S, et al. Effect of nutrition support team based on the new
12 system “Potluck Party Method (PPM)”. *Jpn J Surg Metabol Nutri* 2000; 34: 1–8.
- 13 62) Gurgueira GL, Leite HP, Taddei JA, et al. Outcomes in a pediatric intensive care unit before
14 and after the implementation of a nutrition support team. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2005;
15 29: 176–85.
- 16 63) Lambe C, Hubert P, Jouvét P, et al. A nutritional support team in the pediatric intensive care
17 unit: changes and factors impeding appropriate nutrition. *Clin Nutr*. 2007; 26: 355–63.
- 18 64) Briassoulis GC, Zavras NJ, Hatzis MD TD. Effectiveness and safety of a protocol for promotion
19 of early intragastric feeding in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2001; 2: 113–21.
- 20 65) Petrillo–Albarano T, Pettignano R, Asfaw M, et al. Use of a feeding protocol to improve
21 nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit.
22 *Pediatr Crit Care Med*. 2006; 7: 340–4.
- 23