

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10984

研究課題名(和文) 集中治療患者における蛋白投与量が予後に与える影響に関する多国間多施設共同研究

研究課題名(英文) Influence of nutritional management on outcome in ICU patients

研究代表者

矢田部 智昭 (YATABE, TOMOAKI)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・講師

研究者番号：60437720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：集中治療における栄養療法は重要な治療だが、エビデンスが乏しい。今回、本邦の集中治療における栄養療法の実態を明らかにするために、また、栄養療法が予後に与える影響を明らかにするために多施設前向き観察研究を実施した。

13施設から389名の患者の登録を得た。7日目のエネルギー投与量は14.9kcal/kg/day、たんぱく投与量は0.4g/kg/dayであった。7日以上、在室し、集中治療室を生存退室した患者223名を、退室時の身体機能が良好群105名と、不良群118名に分けて、身体機能に与える因子を検討した。3日目のエネルギー投与量とリハビリテーションの実施が独立した因子であることが分かった。

研究成果の概要(英文)： There is lack of evidence regarding nutritional management in ICU patients in a population with relatively low BMI. Therefore, we conducted an observational study to assess the nutritional management in Japanese ICUs. Also, we investigated the impact of nutritional management and rehabilitation on physical outcome. The study population comprised 389 consecutive patients who received mechanical ventilation for at least 24 hours and those admitted to the ICU for >72 hours in 13 hospitals.

On day 7, the mean amounts of caloric and protein intake were 14.9 kcal/kg/day and 0.4 g/kg/day, respectively. Caloric intake on day 3 and rehabilitation in ICU were considered as independent factors that affect physical status. The caloric and protein intakes in Japanese ICUs were 15 kcal/kg/day and 0.4 g/kg/day, respectively. In addition, critically-ill patients might benefit from relatively low caloric intake during the acute phase and rehabilitation.

研究分野：集中治療

キーワード：集中治療 栄養療法

1. 研究開始当初の背景

高齢化、医療の進歩に伴い集中治療を受ける患者の数は急速に増加してきている。これらの患者における不十分な栄養療法は、高い合併症、死亡率、入院コストの増加、患者の生活の質の低下の独立した危険因子である (Stratton RJ, et al. CAB International 2003)。そのため、米国、ヨーロッパなどで様々な栄養療法に関するガイドラインが存在する。この中で、蛋白投与量については米国では 2g/kg/日、ヨーロッパでは 1.3-1.5g/kg/日を推奨している (Crit Care Med. 2009, Clin Nutr 2009)。これまでに我々は集中治療患者、手術患者における人工臓臓を用いた血糖管理、栄養管理を研究してきた。最近では、炭水化物を経口的に負荷することでインスリン抵抗性が改善できることを人工臓臓を用いて明らかにした (Asia Pac J Clin Nutr. 2013, J Artif Organs 2013)。このように血糖管理と栄養管理は密接に関連しているため、人工臓臓による血糖管理が予後に影響を与えるかを検討する上でも、栄養投与量を十分に吟味する必要があると考えた。まず術後患者での至適エネルギー量を間接熱量計を用いて研究した (Asia Pac J Clin Nutr 2014)。そして、至適エネルギー量の組成はどれくらいにすべきかを議論していく過程で、蛋白投与量が患者予後に影響を与えるのかといったテーマに関心を持つに至った (図 1)。

まず、今までにどれだけのエビデンスが存在するかを明らかにするために、徳島大学救急集中治療部西村匡司教授とともに蛋白投与量が患者予後に与える影響について systematic review を行った (Anaesth Intensive Care 2014)。その結果、予後を対象にした蛋白投与量の介入研究は 1 編しか存在せず、さらに、その論文も分岐鎖アミノ酸の配合比率に関して有意差があるのみであった。前述のガイドラインの根拠になった論文についても精査してみたが、健常被験者を対象にした研究と、少人数の対象者で検査値が改善したという 2 編であった (Br J Surg 1990, Ann Surg 1987)。つまり、集中治療領域において、蛋白投与量が患者予後に影響するという研究は 1 つもないことが分かった。

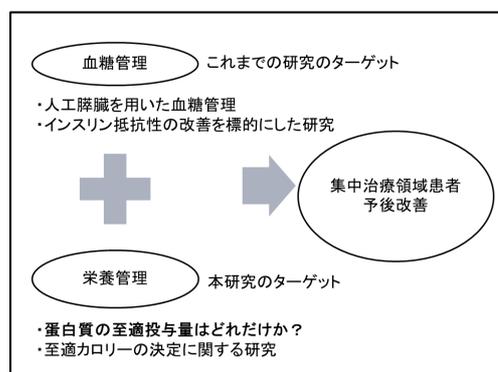


図 1

2. 研究の目的

栄養療法における、特に本邦の集中治療患者を対象としたエビデンスがほとんどないため、本研究の目的は

本邦の集中治療室における栄養療法の現状を明らかにする

栄養療法が予後に与える影響について検討することとした。

3. 研究の方法

デザイン：多施設前向き観察研究

登録期間：平成 27 年 4 月 1 日～
平成 28 年 3 月 31 日

対象症例数：360 名の患者登録を予定。

対象被験者：集中治療室に 72 時間以上入室し、24 時間以上の人工呼吸管理をする 20 歳以上の患者

除外基準：本研究への参加を拒否する患者

倫理：各参加施設の倫理委員会で承認

研究登録：日本集中治療医学会 Clinical Trial Group 委員会認定番号 09
UMIN 試験 ID:000016871

収集項目：・年齢、性別、体重、身長
・ICU 入室日、退室日
・ICU 転帰、28 日転帰
・ICU 入室理由（定期手術後、緊急手術後、内科的入室）
・入室時重症度スコア (APACHE II, SOFA)
・目標熱量、目標蛋白質量
・入室時 Alb 値
・人工呼吸器使用期間
・ICU 退室時栄養療法の種類（経口、経管、静脈栄養）
・リハビリ開始日
・退室時運動強度（臥床、座位、端座位、車椅子、歩行）
・入室 3、7 日目、退室時の
1) 経腸栄養投与の有無、種類、投与速度
2) 静脈栄養投与の有無、種類、投与速度
3) 血液浄化の有無と種類
4) プロポフォール投与の有無
5) 経口摂取の有無

観察方法：通常の治療・患者管理を行い、その詳細・経過を診療録に記載しながら観察。観察記録はネットワーク上のデータベースに入力

観察期間：ICU 入室日より 28 日間

統計解析：

- ・ICU 入室期間中の栄養療法の現状
入室 3 日, 7 日, 退室日のエネルギー投与量, 蛋白投与量を検証する。
- ・栄養投与量と予後との関係の検討
7 日以上 ICU に入室し, 生存退院した患者を, ICU 退室時の身体機能良好 (端座位, 車椅子, 歩行) 群と不良 (臥位, 坐位) 群に分ける。この群間で単変量解析を行い, 統計学的有意差のあった項目と, 臨床的に意義のある項目を用いた多変量解析を実施することで, 栄養療法が身体的予後に影響を与えるかを検討する。

これらの統計解析は研究者とは独立した統計解析部門 (高知大学医学部附属病院次世代医療創造センター) に委託して実施することで, 統計の信頼性を担保する。

データマネジメント：

データ管理 (クエリー発行, データクリーニング) を高知大学医学部附属病院次世代医療創造センターに業務委託をして, データの信頼性を担保する (図 2)。

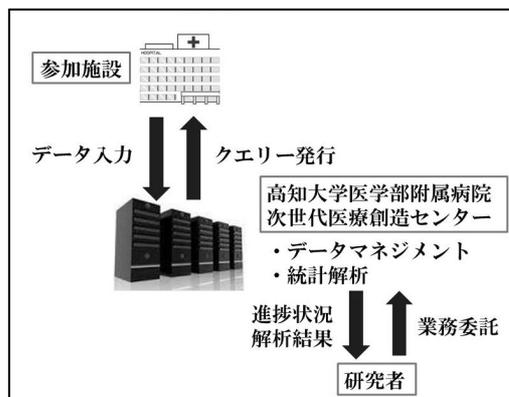


図 2

4. 研究成果

13 施設から 407 名の患者の登録を得た。重複など 18 名を除いた 389 名がデータ解析対象となった (図 3)。このうち, 286 名が ICU に 7 日以上滞在し, 223 名が生存退室となった。この 223 名を栄養投与量と予後との関係の検討を行う対象患者とした。身体機能良好群が 105 名, 不良群が 118 名であった。

1) 患者背景

これらの患者背景を表 1 に示す。BMI は 22.3-23.0 kg/m² であった。栄養の目標値はカロリーが 25 kcal/kg/day, たんぱくが 1.2 g/kg/day とガイドラインに沿った値だった。

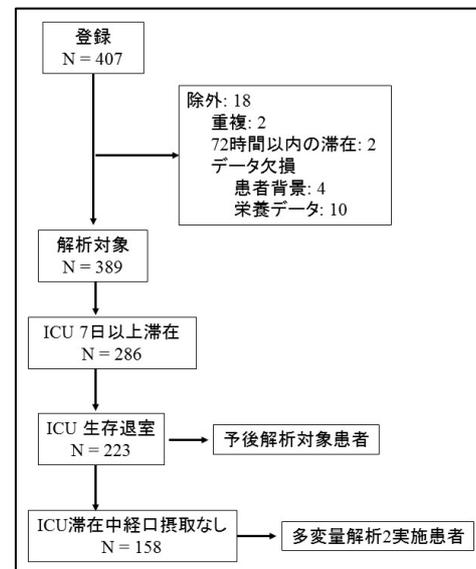


図 3

		全体 (N=389)	良好群 (N=105)	不良群 (N=118)	P 値
年齢	歳	70 [60, 78]	73 [65, 80]	68 [56, 76]	0.003*
女性	N (%)	132 (34)	35 (33)	38 (32)	0.89
身長	cm	161 [154, 168]	160 [155, 167]	163 [155, 168]	0.42
体重	kg	58 [49, 67]	59 [53, 66]	58 [50, 67]	0.58
BMI	kg/m ²	22.3 [19.8, 25.2]	23.0 [20.4, 25.4]	22.3 [19.0, 24.8]	0.16
ICU 入室前の身体状況					
臥床	N (%)	75 (19)	11 (11)	34 (29)	0.002*
車椅子	N (%)	57 (15)	15 (14)	15 (13)	
歩行	N (%)	257 (66)	79 (75)	69 (59)	
ICU 入室理由					
内科的治療	N (%)	159 (41)	37 (35)	62 (53)	
定期手術後	N (%)	113 (29)	35 (33)	23 (20)	0.02*
緊急手術後	N (%)	117 (30)	33 (31)	33 (28)	
栄養目標値					
カロリー	kcal/kg/day	25.2 [23.2, 29.8]	25.0 [22.0, 27.7]	25.1 [23.6, 30.5]	0.35
たんぱく	g/kg/day	1.1 [0.9, 1.2]	1.1 [0.9, 1.3]	1.2 [1.0, 1.3]	0.22
急性腎不全	N (%)	124 (32)	50 (48)	28 (24)	0.0002*
APACHE II		21 [16, 26]	21 [16, 25]	22 [17, 28]	0.30
SOFA		11 [9, 13]	11 [9, 14]	11 [9, 13]	0.65
ICU 滞在期間	days	10 [6, 16]	11 [8, 14]	12 [9, 17]	0.18
腎代替療法の使用	N (%)	109 (28)	32 (31)	28 (24)	0.29
ICU におけるリハビリ	N (%)	266 (68)	97 (92)	74 (63)	<0.001*
リハビリ開始までの日数	days	4 [3, 7]	4 [3, 7]	5 [3, 8]	0.19

表 1

不良群で ICU 入室前 1 週間の身体機能が不良の患者が多かった (臥床: 良好群 11% vs 不良群 29%)。入室理由が内科的治療であった患者の割合は不良群で高かった (良好群 35% vs 不良群 53%)。急性腎不全を呈していた患者の割合は良好群で高かった (良好群 48% vs 不良群 24%)。ICU においてリハビリテーションを実施された割合は良好群で高かった (良好群 92% vs 不良群 63%)。

2) 本邦における栄養療法の現状

389 名の患者の ICU 入室 3 日目, 7 日目, ICU 退室日のエネルギー投与量とたんぱく投与量を図 4 に示す。ICU 入室 3 日目に, 44% の患者が経腸栄養を, 86% が経静脈栄養を受けていた。経腸・経静脈からのエネルギー投与量は 8.4 kcal/kg/day, たんぱく投与量は 0.2 g/kg/day だった。

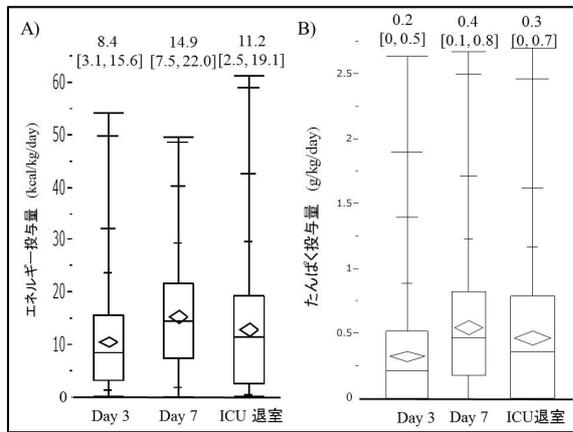


図 4

ICU 入室 7 日目では 66% が経腸栄養を 10% が経口摂取を受けていた。経腸・経静脈からのエネルギー投与量は 14.9 kcal/kg/day, たんぱく投与量は 0.4 g/kg/day であった。

ICU 退室時は経腸・経静脈からのエネルギー投与量が 11.2 kcal/kg/day, たんぱく投与量は 0.3 g/kg/day だった。

3) 栄養投与量と予後との関係の検討

栄養投与ルートに関しては, ICU 入室 7 日目と ICU 退室日に経口摂取を行っている割合が良好群で高かった(7 日目:良好群 21% vs 不良群 6%, 退室日:良好群 42% vs 不良群 16%)。

ICU 入室 3 日目, 7 日目, ICU 退室日の経腸・経静脈からのエネルギー投与量とたんぱく投与量を図 5 に示す。

ICU 入室 3 日目のエネルギー投与量は良好群で 5.2 kcal/kg/day, 不良群で 10.1 kcal/kg/day, ICU 入室 7 日目は良好群で 11.7 kcal/kg/day, 不良群で 16.7 kcal/kg/day, ICU 退室日は良好群で 7.7 kcal/kg/day, 不良群で 15.3 kcal/kg/day といずれも不良群が多かった。

ICU 入室 3 日目のたんぱく投与量は良好群で 0 g/kg/day, 不良群で 0.2 g/kg/day, ICU 入室 7 日目は良好群で 0.4 g/kg/day, 不良群で

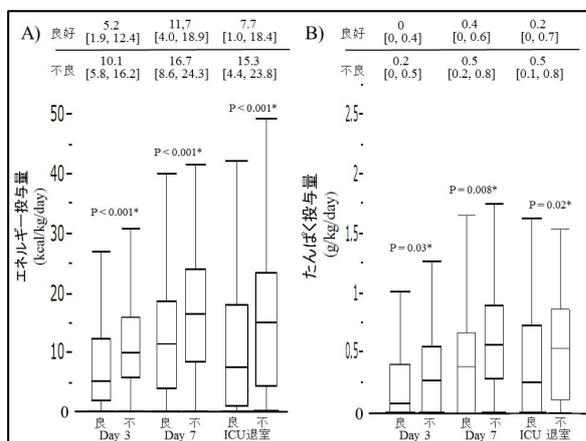


図 5

0.5 g/kg/day, ICU 退室日は良好群で 0.2 g/kg/day, 不良群で 0.5 g/kg/day といずれも不良群が多かった。

これら有意差のあった項目と臨床的に意義のある項目を用いた多変量解析を行った。その結果, ICU におけるリハビリテーションの実施, ICU 退室時の経口摂取がそれぞれ ICU 退室時の身体機能に影響を与える独立した因子であった(リハビリテーション:オッズ比 0.07, 95% 信頼区間 0.02-0.21, 経口摂取:オッズ比 0.27, 95% 信頼区間 0.09-0.75)。

ICU 滞在中に経口摂取が可能であった 65 名を除いた 158 名で行った多変量解析の結果を表 2 に示す。その結果, ICU 入室 3 日目の経腸・経静脈からのエネルギー投与量, ICU におけるリハビリテーションの実施が独立した因子であった(エネルギー投与量:オッズ比 1.12, 95%信頼区間 1.01-1.23, リハビリテーション:オッズ比 0.08, 95% 信頼区間 0.02-0.38)。たんぱく投与量は独立した因子とはならなかった。

	N=158	Reference	オッズ比 [95%信頼区間]	P 値
年齢		-	0.95 [0.92, 0.98]	0.0001*
ICU 入室前の身体機能				
車椅子		臥床	0.73 [0.19, 2.9]	0.65
歩行		臥床	0.53 [0.19, 1.4]	0.21
ICU 入室理由				
予定手術後		内科的治療	0.50 [0.16, 1.5]	0.22
緊急手術後		内科的治療	1.14 [0.44, 3.0]	0.80
急性腎不全		No	0.35 [0.14, 0.85]	0.02*
ICU におけるリハビリテーション		No	0.08 [0.02, 0.38]	0.001*
ICU 入室 3 日目のたんぱく投与量		-	0.27 [0.03, 2.5]	0.25
ICU 入室 3 日目のエネルギー投与量		-	1.12 [1.01, 1.23]	0.04*
ICU 入室 7 日目のたんぱく投与量		-	1.82 [0.14, 24.5]	0.65
ICU 入室 7 日目のエネルギー投与量		-	0.98 [0.87, 1.11]	0.78
ICU 退室日のたんぱく投与量		-	0.28 [0.02, 3.69]	0.34
ICU 退室日のエネルギー投与量		-	1.03 [0.92, 1.16]	0.58

表 2

4) 結果のまとめ

本邦の ICU において目的エネルギー投与量, たんぱく投与量はそれぞれガイドラインに沿った 25 kcal/kg/day, 1.2 g/kg/day であった。実際の入室 7 日目のエネルギー投与量は 14.9 kcal/kg/day, たんぱく投与量は 0.4 g/kg/day だった。ICU 退室時の身体機能をアウトカムとして行った多変量解析の結果, ICU 入室 3 日目のエネルギー投与量, ICU におけるリハビリテーションの実施が身体機能に影響を与える独立した因子であることが分かった。

5) 本研究結果の意義

ICU における栄養療法の研究は少なく, そのほとんどは BMI が 25-30 kg/m² と日本人とは体型の異なる欧米で行われたものであ

た。従って、日本版敗血症診療ガイドラインにおいても本邦の実状にあった研究の実施が今後の課題として述べられている。この点において、本研究の対象患者の BMI は 22-23 kg/m² と本邦の実状をよく反映しており、今後の集中治療の栄養療法におけるガイドライン作成の基礎データになることが期待できる。

また、ICU 入室早期の過剰なエネルギー投与が生命予後を悪くする可能性が指摘されていたが、本研究から、身体機能にも影響を及ぼす可能性が示唆された。集中治療の成績向上に伴い、現在、集中治療のゴールは救命から、退院後の生活の質の早期回復にシフトした。生活の質の早期回復を達成するためには ICU 入室中からの適切な栄養療法とリハビリテーションの実施が重要であると考えられている。今回、栄養療法とリハビリテーションが ICU 退室時の身体機能に影響を与える可能性が明らかになり、これらの考えを支持する重要な根拠となった。

今回の結果から ICU 入室 7 日目のエネルギー投与量 15 kcal/kg/day が身体機能に影響を与える閾値と推定される。この結果を基に今後、無作為割付試験を行い、ICU 患者の退院後の生活の質を維持するための至適なエネルギー投与量を明らかにすることができれば、患者予後改善、医療費の抑制に寄与することができると思われる（図 6）。

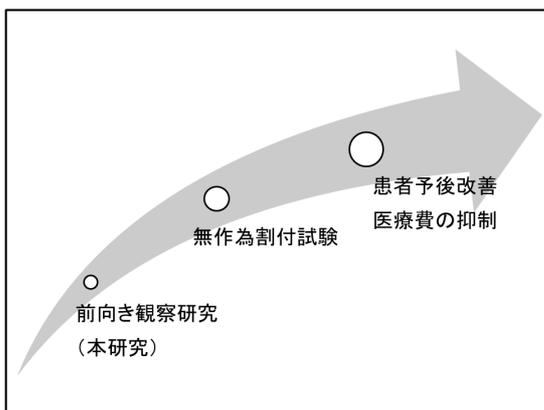


図 6

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 6 件)

矢田部智昭：たんぱく質の必要量と日本の現状．第 45 回日本集中治療医学会学術集会 2018.2.21-23 幕張メッセ(千葉)(共催ワークショップ)

矢田部智昭：ICU における栄養管理に関する多施設研究から学んだこと．日本臨床麻酔学会第 37 回大会 2017.11.3-5 ザ・プリンスパークタワー東京(東京)(特別企画)

矢田部智昭，江木盛時，伊藤隆史，稲垣伸洋，加藤弘美，上野原淳，小西周，巽博臣，戸部賢，中嶋いくえ，中本直樹，西村健，新田正和，西村匡司：集中治療室における蛋白質投与量に関する多施設観察研究．第 44 回日本集中治療医学会学術集会 2017.3.9-11 口イトン札幌(札幌)

T Yatabe, M Egi, A Nishigaki, M Egi. Current status of nutritional practice in Japan: A multicenter observational study. ESICM 30th annual congress 2017.9.23-27 Vienna

矢田部智昭，江木盛時，西村匡司：集中治療室における蛋白質投与量に関する多施設観察研究．第 43 回日本集中治療医学会学術集会 2016.2.11-14 神戸ポートピアホテル(神戸)

T Yatabe, T Tamura, I Miyajima, M Egi, M Yokoyama, M Nishimura. Current status of nutritional practice in Japan: Study protocol for a multicenter observational study. 3rd SG-ANZICS Intensive Care Forum 2015 2015.4.24-26 Singapore

6. 研究組織

(1)研究代表者

矢田部 智昭 (YATABE TOMOAKI)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号：60437720