

ジャーナルクラブ
「急性膵炎における早期経腸栄養」

2015/09/15

聖マリアンナ医科大学病院救急医学

清水 紗智

Early versus On-Demand Nasoenteric Tube Feeding in Acute Pancreatitis

Olaf J. Bakker, and Others (the Dutch Pancreatitis Study Group)

N Engl J Med 2014; 371:1983-1993 November 20, 2014 DOI:
10.1056/NEJMoa1404393

オランダの19病院で行われた多施設共同研究
PYTHON-trial

背景

重症急性膵炎患者では、感染症を予防するために経管チューブによる経腸栄養を早期に開始することが多い

- 経鼻経腸栄養と非経口栄養を比較し、経腸栄養の方が感染症と死亡の発生率を減らした
(Rev 2010;1:CD002837-CD002837)
- 経鼻経腸栄養を早期に開始したものと遅いものを比べ、早期の方が主要な感染症が22%減少した (Erratum, Crit Care Med 2002;30:725.)
- 経鼻経腸栄養を入院後48時間以内で開始したものと48時間後に開始したものを比べ、前者の方が主要な感染症・死亡を減らした (PLoS One 2013;8:e64926-e64926)

各国ガイドラインでは

ガイドライン	推奨
International Consensus Guideline Committee (<i>JPEN</i> 2012; 36 : 284-291)	EN is generally preferred over PN, or at least EN should, if feasible, be initiated first. (Grade A: Platinum) For EN, consider small peptide-based, medium chain triglyceride oil formula to improve tolerance. (Grade B: Gold)
ESPEN Guidelines (<i>Clin Nutr</i> 2006; 25 : 275-284)	In severe necrotizing pancreatitis, EN is indicated if possible (A) Peptide-based formula can be used safely in AP (A) Standard formula can be tried if they are tolerated (C)
ASPEN/SCCM 2009 Critical Care Guidelines (<i>JPEN</i> 2009; 33 : 277-316)	Patients with severe acute pancreatitis may be fed enterally by the gastric or jejunal route. (Grade: C) Tolerance to EN in patients with severe acute pancreatitis may be enhanced by the following measures: Changing the content of the EN delivered from intact protein to small peptides, and long-chain fatty acids to medium-chain triglycerides of a nearly fat-free elemental formulation. (Grade: E)
American College of Gastroenterology (<i>Am J Gastroenterol</i> 2013; 108 : 1400-1415)	In severe AP, EN is recommended to prevent infectious complications Parenteral nutrition should be avoided unless the enteral route is not available, not tolerated or not meeting caloric requirements (strong recommendation, high quality of evidence)

日本版急性膵炎ガイドラインでは

重症例に経腸栄養は必要か？

重症例において，早期からの経腸栄養は感染合併症の発生率を低下させ，入院期間の短縮や医療費の軽減にも役立つ：推奨度 B

経腸栄養はどのように行えばいいか？

経腸栄養チューブを透視下あるいは内視鏡誘導下に十二指腸あるいは Treitz 靱帯を越えた空腸に留置して行うことが一般的である。

経胃（NG）か、経十二指腸（NJ）か

Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial.

重症急性膵炎患者を対象とした、非劣性試験（RCT）
経胃栄養を行う群（75名）と経十二指腸栄養を行う群（75名）に無作為割り付け

Primary outcomeを感染症の発生率とした

結果は、経胃群で23.1%、経十二指腸群で35.9%（経胃は、経十二指腸に対して非劣性

腹痛、下痢、栄養の到達率など2群で変わりなし

背景

早期の経鼻経腸栄養により腸管運動を刺激し、細菌の繁殖を減らし、腸粘膜の健全性を保つことで、感染症や死亡率を減らすと考えられている

→しかしこの戦略を支持するエビデンスは限られている

☆本研究では救急受診後早期の経鼻腸管栄養と72時間の絶食後に開始する経口摂取の場合の感染症・死亡の発生を比較した

方法：研究デザイン

- 多施設共同無作為化試験
- 対象：オランダの19病院で合併症のリスクが高い急性膵炎と診断された患者
- 期間：2008年8月～2012年6月

論文のPICO

研究デザイン	RCT
Patients	18歳以上、 合併症のリスクが高い※ 初回の急性膵炎患者
Intervention	無作為化後24時間以内に経鼻経腸栄養を開始 (早期群)
Comparison	受診後72時間後に経口栄養を開始 (オンデマンド群)
Outcome	6か月の追跡期間における —主要感染症(感染性膵壊死、菌血症、肺炎) —死亡 の複合

①Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
(APACHE II スコア) が8点以上



②Imrie/修正Glasgow scoreが3項目以上

③血清CRP値が150mg/L以上

Glasgow score

AGE	>55 years
arterial PO ₂	<8.0 kPa (on air)
albumin	<32 g/L
calcium	<2.0 mmol/l
WBC	>15 x 10 ⁹ /l
LDH	>600 U/l
ALT	>100 U/l
glucose	>10 mmol/l (in absence of diabetes)
urea	>16 mmol/l

modified GLASGOW criteria: a severe attack is predicted if 3 or more criteria are positive

方法：除外基準

- 急性もしくは慢性膵炎の既往があるもの
- 他病院を受診し搬送されるまでに24時間経過しているもの
- 症状が出るのに入院後96時間以上経過しているもの
- 悪性腫瘍による急性膵炎
- 急性膵炎の診断が術中にされたもの
- ERCP後の膵炎
- 既に人工栄養が開始されているもの
- 妊婦

方法

急性膵炎の診断

- ①典型的な腹痛
- ②血清リパーゼorアミラーゼ値が正常値3倍以上
- ③腹部画像で特徴的な所見



- 無作為化後24時間以内に経鼻経腸栄養を開始する群(早期群)と受診後72時間絶食してから経口摂取を開始する群(オンデマンド群)
- オンデマンド群で、経口摂取に忍容性がなかった場合は経管栄養とした
- 最大栄養 ICU患者: 25kcal/kg 一般病棟: 30kcal/kg

早期群の経腸栄養の投与方法

- 内視鏡的もしくは透視下に十二指腸チューブを挿入して開始(つまり**経十二指腸栄養**)
- チューブ留置後、20ml/hrで投与開始
- 栄養開始24時間後45ml/hrへ、48時間後65ml/hrへ、72時間後maxの栄養投与量(実体重で計算した)へ増やした
- 栄養の内容は、Nutrison Protein Plus (Nutricia, Zoetermeer, The Netherlands)、100 ml 当たり125 kcal, 蛋白質 6.3 g, 脂質 4.9 g, 炭水化物 14.2 g を含む

その他の治療

- 初期輸液蘇生は、バイタルサインや血清マーカーを参考に投与量を決定
- 予防的抗菌薬投与は行わず、培養の結果をみて投与開始を判断
- 局所の合併症を確認する目的で、入院後5-7日目に造影CTを撮影

方法：アウトカム

- 主要エンドポイント:

無作為化後6か月の主要感染症(感染性膵壊死、菌血症、肺炎)と死亡の複合イベントの発生

- 二次エンドポイント:

無作為化後5~7日で壊死性膵炎または臓器障害に進展したもののなどの複合イベントの発生

感染症の定義

感染症	定義
感染性膵壊死	膵もしくは膵外の壊死組織（穿刺もしくは最初の手術検体により得られた）の培養が陽性になる、もしくは造影CTにて壊死組織内にガスを認めた場合
菌血症	血液培養が陽性（病原体でない場合 ex CNSは、2つ以上の培養陽性が条件）
肺炎	咳や呼吸困難といった症状、画像上の浸潤影、炎症反応の上昇、痰培養の陽性化

方法：統計学的分析

サンプルサイズ：

- 早期の経腸栄養により主要複合エンドポイントが40%（オンデマンド群）→22%（早期経腸栄養群）に減少すると期待して設定
- α エラー5%、Power80%、Follow up lossを1%として、トータル208名の患者が必要と算出

P値<0.05のとき、統計的な有意差が発生しているとみなした

ITT解析を施行

結果

Figure S1: Trial Enrollment, Randomization and Follow-up.

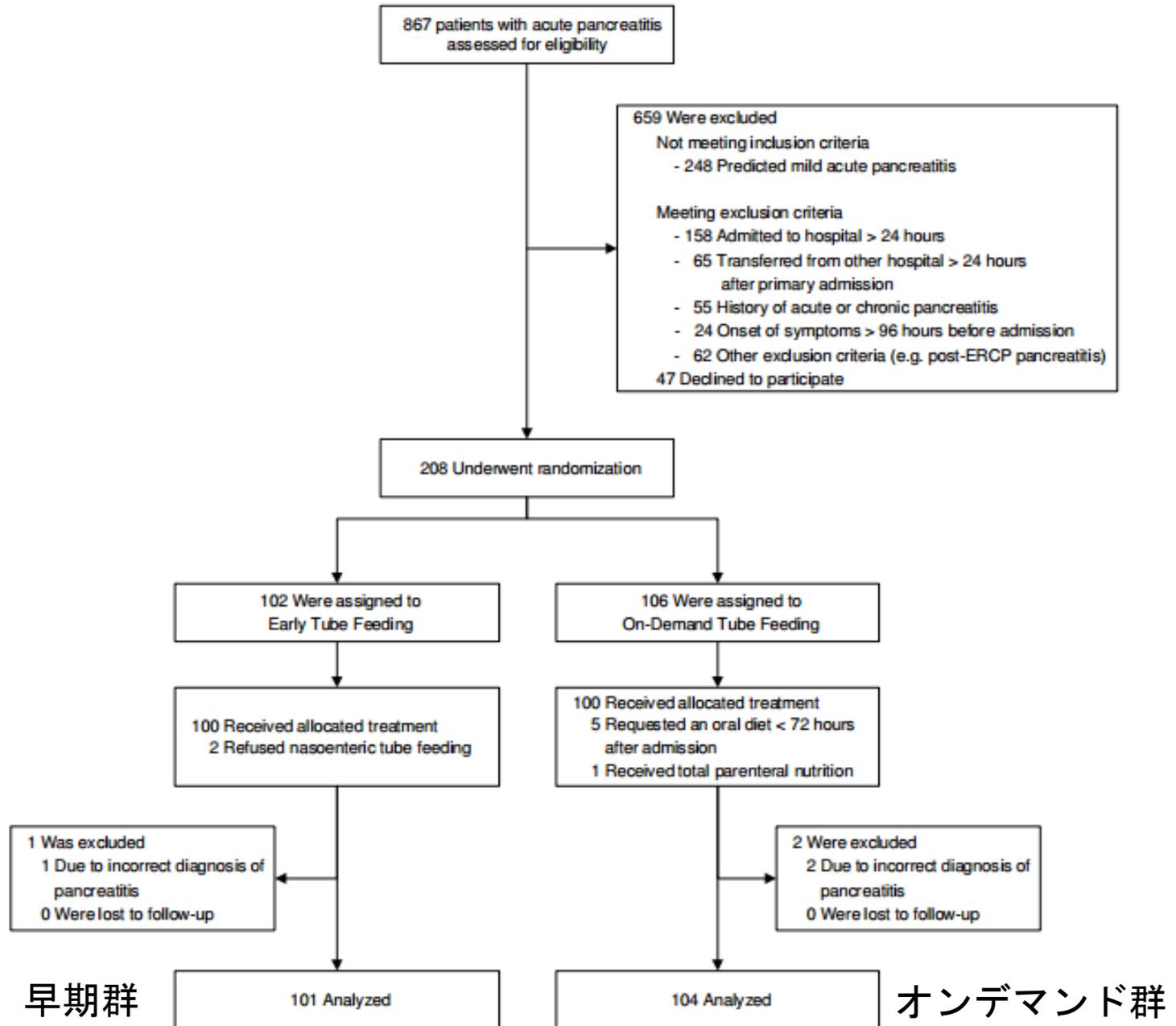


Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Early Tube Feeding (N=101)	On-Demand Tube Feeding (N=104)
Female sex — no. (%)	46 (46)	45 (43)
Age — yr	65±16	65±15
Cause of pancreatitis — no. (%)		
Gallstones	59 (58)	56 (54)
Alcohol abuse	14 (14)	23 (22)
Other	28 (28)	25 (24)
Body-mass index — no./total no. (%)†		
<25	20/99 (20)	33/103 (32)
25 to <35	69/99 (70)	67/103 (65)
≥35	10/99 (10)	3/103 (3)
Disease severity		
APACHE II score‡		
Mean	11±4	11±5
≥13§	32 (32)	29 (28)
Imrie or modified Glasgow score¶		
Median	2	2
Range	0–6	0–5
C-reactive protein — mg/liter		
Median	70	75
Interquartile range	21–179	11–189
SIRS — no. (%)	63 (62)	70 (67)
Respiratory failure — no. (%)	30 (30)	27 (26)
Multiple organ failure — no. (%)**	6 (6)	5 (5)
Duration — hr		
Onset of symptoms to presentation at the emergency department		
Median	12	13
Interquartile range	5–28	4–33
Presentation at the emergency department to randomization		
Median	13	11
Interquartile range	5–19	4–19

ベースラインの特徴

胆石性が両群とも半分

APACHE II 平均は11点
13点以上は3割程度

BMI 平均は両群で差があったが（早期群で BMI ≥35 多い p=0.01）、
その他は両群で差はなかった

Table S2. Baseline Characteristics of the Patients – additional information[^]

Characteristic	Early Tube Feeding (N = 101)	On-Demand Tube Feeding (N = 104)
Coexisting condition – no. (%)		
Cardiovascular disease	62 (61)	51 (49)
Pulmonary disease	14 (14)	16 (15)
Chronic renal insufficiency	3 (3)	0 (0)
Diabetes	17 (17)	20 (19)
Other systemic disease	26 (26)	25 (24)
ASA class on admission – no. (%) [‡]		
I: healthy status	24 (24)	26 (25)
II: mild systemic disease	59 (58)	55 (53)
III: severe systemic disease	16 (16)	22 (21)
IV: severe systemic disease constant threat to life	2 (2)	1 (1)
Disease severity		
Blood Urea Nitrogen – mg/dL	22±12	21±12
Renal failure – no. (%)	8 (8)	9 (9)
Cardiovascular failure – no. (%)	2 (2)	1 (1)
Single-organ failure – no. (%) ^{††}	34 (34)	31 (30)

栄養開始のタイミング

Table S1. Time to start of Early or On-Demand Nasoenteric Tube Feeding

Time to start – hrs*	Early Tube Feeding (N = 101)	On-Demand Tube Feeding (N = 104)	P value
From randomization	8 (2-20)	64 (50-69)	<0.001
From presentation to the emergency ward	23 (18-27)	72 (69-79)	<0.001
From onset of symptoms	41 (27-54)	91 (77-117)	<0.001

* Values are medians and interquartile ranges.

早期群の開始のタイミングは、
割り付け後8時間（救急外来に来てから23時間）
オンデマンド群では、
割り付け後64時間（救急外来に来てから72時間）

実際の投与カロリー

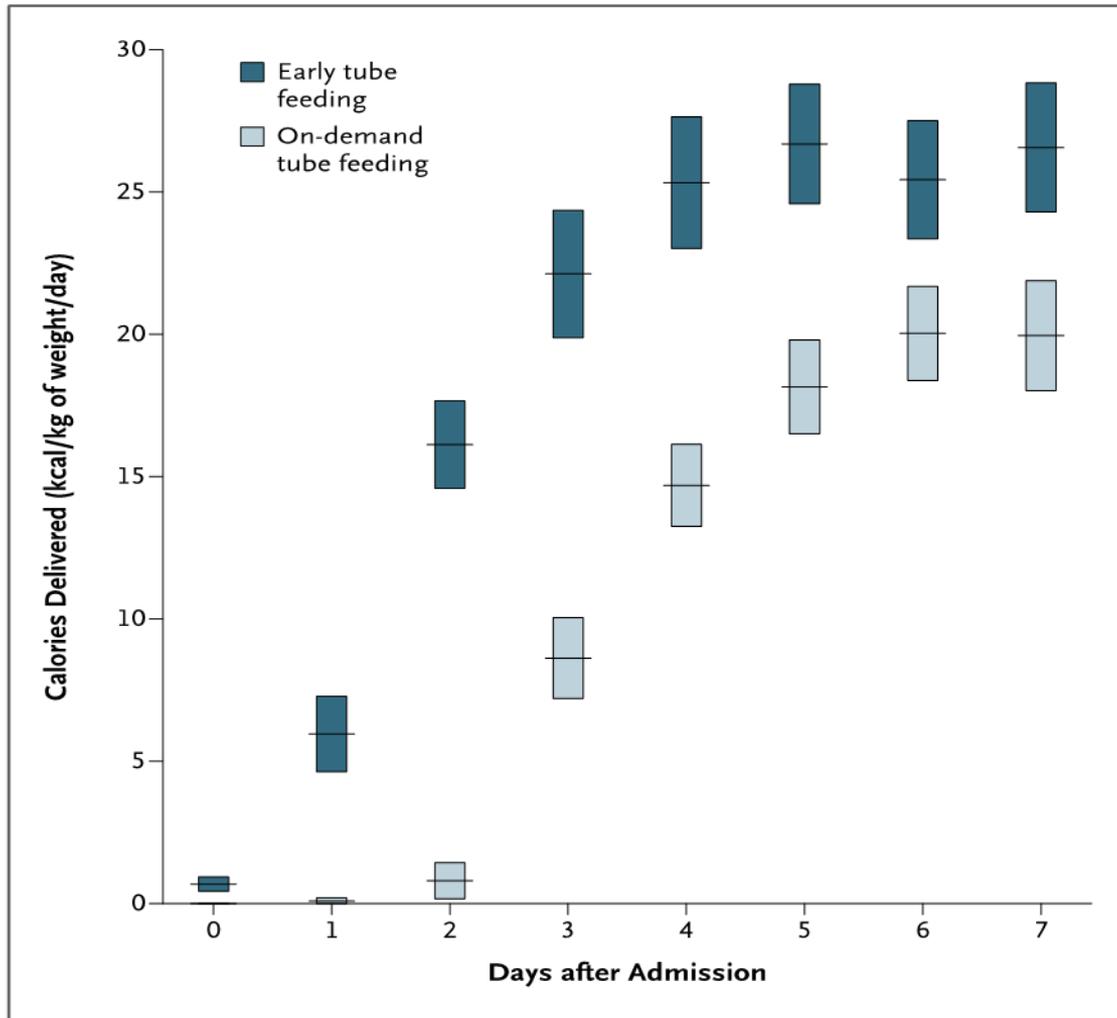


Figure 1. Calories Delivered with the Use of Early versus On-Demand Naso-enteric Tube Feeding.

Each rectangle shows the mean value (horizontal line) and 95% confidence interval (top and bottom of the rectangle).

エンドポイントに
有意差なし

Table 2. Primary and Secondary End Points, According to the Intention-to-Treat Analysis.*

Outcome	Early Tube Feeding (N=101)	On-Demand Tube Feeding (N=104)	Risk Ratio (95% CI)	P Value
Primary composite end point: infection or death — no. (%)	30 (30)	28 (27)	1.07 (0.79–1.44)	0.76
Secondary end points				
Infection — no. (%)†	25 (25)	27 (26)	0.97 (0.70–1.34)	0.87
Infected pancreatic necrosis	9 (9)	15 (14)	0.74 (0.43–1.26)	0.28
Bacteremia	17 (17)	18 (17)	0.98 (0.68–1.43)	1.00
Pneumonia	12 (12)	13 (12)	0.97 (0.63–1.50)	1.00
Death — no. (%)	11 (11)	7 (7)	1.27 (0.85–1.89)	0.33
Necrotizing pancreatitis — no. (%)‡	64 (63)	65 (62)	1.06 (0.77–1.47)	0.76
CT severity index§	4±2	4±3	—	0.29
ICU admission after randomization — no. (%)	18 (18)	20 (19)	0.95 (0.66–1.38)	0.86
Mechanical ventilation — no. (%)	12 (12)	14 (13)	0.93 (0.60–1.44)	0.84
New-onset organ failure — no./total no. at risk (%)¶				
Single organ failure	26/67 (39)	31/73 (42)	0.92 (0.65–1.32)	0.73
Persistent single organ failure	10/67 (15)	10/73 (14)	1.05 (0.65–1.70)	1.00
Multiple organ failure	7/67 (10)	6/73 (8)	1.14 (0.67–1.95)	0.77
Persistent multiple organ failure	4/67 (6)	4/73 (5)	1.05 (0.51–2.14)	1.00

結果：主要エンドポイント

- 主要感染症の発生は早期群で25例(25%)、オンデマンド群で27例(26%) p値0.87
HR=1.07(95%信頼区間0.79~1.44)
- 死亡の発生は早期群で11例(11%)、オンデマンド群で7例(7%) p値0.33
- 主要感染症と死亡の複合イベントの発生は、早期群で30例(30%)オンデマンド群で28例(27%)
p値0.76

⇒ 主要エンドポイントに有意差なし

結果：二次エンドポイント

- 壊死性膵炎の発生は早期群で64例(63%)、オンデマンド群で65例(62%) p値0.76
- 新たに発生した臓器障害、無作為化後のICU入室、人工呼吸器管理はすべてp値 >0.05

⇒二次エンドポイントに有意差なし

Table 3. Nutrition Tolerance and Gastrointestinal Events.*

Outcome	Early Tube Feeding (N = 101)	On-Demand Tube Feeding (N = 104)	Risk Ratio (95% CI)	P Value
Nutrition variable				
Need for nasoenteric feeding tube — no. (%)	NA	32 (31)	—	—
Dislodging of nasoenteric feeding tube — no./total no. (%)†	38/99 (38)	14/32 (44)	0.95 (0.77–1.16)	0.68
Obstruction of nasoenteric feeding tube — no./total no. (%)†	11/99 (11)	4/32 (12)	0.97 (0.70–1.33)	0.76
Need for insertion of nasogastric tube for decompression — no. (%)‡	19 (19)	23 (22)	0.90 (0.62–1.30)	0.61
Need for parenteral nutrition — no. (%)‡	5 (5)	10 (10)	0.66 (0.32–1.37)	0.28
Days from admission to full tolerance of oral diet§				
Median	9	6		0.001
Interquartile range	6–12	5–10		
Gastrointestinal event — no. (%)¶				
Nausea	32 (32)	37 (36)	0.91 (0.68–1.24)	0.66
Vomiting	19 (19)	26 (25)	0.82 (0.57–1.20)	0.31
Aspiration	0	4 (4)	—	0.12
Ileus**	10 (10)	11 (11)	0.96 (0.60–1.54)	1.00
Diarrhea	21 (21)	29 (28)	0.81 (0.57–1.17)	0.26

* NA denotes not applicable.

† Dislodging or obstruction of the nasogastric tube was noted in case-record forms by the attending physician or nurse. The denominator is the number of patients who had a feeding tube inserted. Two patients in the early group declined tube feeding.

‡ The need for a nasogastric tube to be inserted for decompression or the need for parenteral nutrition was indicated by the attending physician.

§ Full tolerance of an oral diet was defined as tolerance of the oral diet without receipt of any other type of nasoenteric or parenteral nutrition.

¶ Gastrointestinal events were assessed during each day of the hospital stay.

|| Data are for suspected aspiration as noted by a physician or nurse in the case-record forms.

** Ileus was diagnosed by the attending physician and noted in the case-record forms.

結果：栄養の忍容性、消化器症状

- オンデマンド群のうち経鼻経腸栄養を受けたのは32例(31%)であり、72例(69%)は経口摂取が可能であった
- 経口摂取に忍容性を認めるまでの日数は、早期群9日、オンデマンド群6日であり、オンデマンド群が有意に日数が短かった(p値0.001)
- 消化器症状(嘔気・嘔吐・誤嚥・イレウス・下痢)は両群ともしばしばあったが、有意差はなかった

Figure S3A.

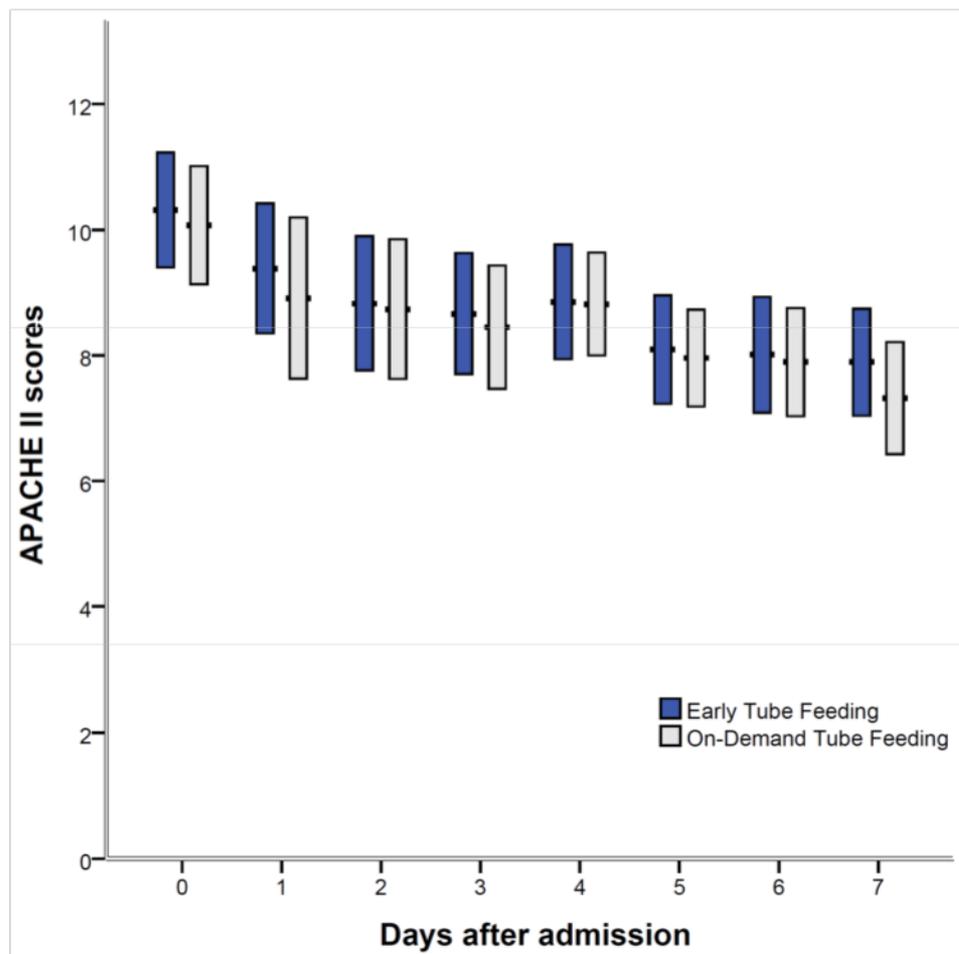
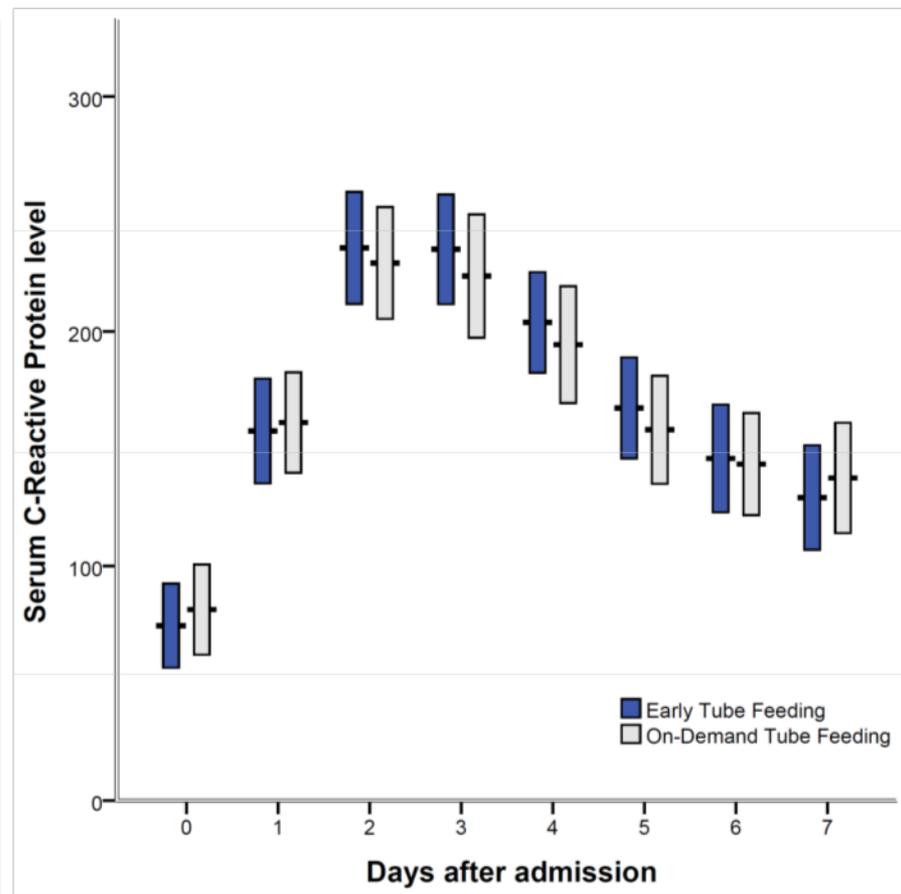


Figure S3B.



APACHE II スコアおよびCRPの推移は両群間で変わりなし

Table S4. Healthcare utilization

Outcome	Early Tube Feeding (N = 101)	On-Demand Feeding (N = 104)	P value[^]
Days in hospital [#]	15 (10 – 22)	14 (9 – 25)	0.98
Days in ICU ^{##}	5 (3 – 14)	6 (3 – 23)	0.70
Interventions - Total no. (range per patient)			
Nasojejunal tube placements [‡]	145 (0 – 6)	57 (0 – 11)	<0.001
ERCP	37 (0 – 3)	50 (0 – 6)	0.76
Percutaneous catheter drainage ^{**}	24 (0 – 13)	46 (0 – 15)	0.13
Endoscopic transgastric drainage or necrosectomy ^{**}	8 (0 – 7)	6 (0 – 2)	0.43
Surgical necrosectomy ^{**}	3 (0 – 1)	7 (0 – 2)	0.49
Other interventions [†]	39 (0 – 3)	49 (0 – 3)	0.58
Radiology - Total no. (range per patient)			
X-ray (chest or plain abdominal)	449 (0 – 39)	592 (0 – 69)	0.84
CT	232 (0 – 16)	283 (0 – 19)	0.38
MRCP or MRI	17 (0 – 2)	16 (0 – 2)	0.65
Microbiology cultures	2 (0 – 6)	3 (0 – 7)	0.49
Visits to outpatient clinic	2 (1 – 6)	2 (1 – 4)	0.39
Visits to general practitioner	2 (1 – 4)	2 (1 – 4)	0.30
Visits to physiotherapist – Total no. (range per patient)	226 (0 – 40)	299 (0 – 93)	0.85

その他のアウトカムや、治療内容は両群間で変わりなし（経十二指腸チューブ留置は早期群でももちろん多い）

サブ解析

Table S3. Results of subgroup analyses for primary end point*

Subgroup – No. (%)	Early Tube Feeding	On-Demand Tube Feeding	Risk Ratio (95% CI)	P value
Predefined				
APACHE II ≥ 13	14/32 (44)	14/29 (48)	0.92 (0.57 – 1.49)	0.80
Post hoc				
SIRS at randomization	23/63 (37)	25/70 (36)	1.02 (0.70 – 1.48)	1.00
BMI <25 or ≥ 35	10/32 (31)	6/36 (17)	1.48 (0.90 – 2.42)	0.25

APACHE II ≥ 13 点以上の群、割り付け時にSIRSであった群、BMIが25以下もしくは35以上の群、に限ってサブ解析を行っても、主要エンドポイントに差は認められなかった

本研究の結論

重症急性膵炎患者において、
24時間以内に早期経腸栄養を開始する群と
受診後72時間の絶食後に経口栄養を開始する群と
を比較し、
感染症や死亡の発生に
2群間で差は認められなかった

つまり、24時間以内に経腸栄養を開始することによる有効性を示すことができなかった

批判的吟味

①これまでの研究は、TPN群と比較することで早期経腸栄養の優位性を示してきた

→TPN群で感染症が増えた原因は、CRBSIの影響があるかもしれない

（そもそも早期経腸栄養によって感染症が減るといふ仮説が間違っている可能性がある）

（最近のICU患者を対象とした大規模RCTでは、早期はtrophic feedingでも予後や感染症の発生は変わらないという結果であり、24時間以内といった早期栄養にこだわらなくてもいいのかもしれない）

批判的吟味

②今回の患者群はそれ程重症ではない

→APACHE II スコアの平均は11点程度、Glasgow スコアの中央値2点、ICU入室患者20%弱、人工呼吸器患者10%程度（患者群としても胆石性が半分である）

→そのままICUに入室するような重症膵炎患者に今回の結果を当てはめてよいかはわからない

批判的吟味

③ サンプルサイズが足りない可能性

→ サンプルサイズの計算時は、オンデマンド群の主要複合エンドポイントを40%と予測したが、実際には27%

→ 感染性腭壊死に限れば、早期群で9%、オンデマンド群で14%と5%の減少があるので、数を増やせば差が出る可能性も . . .

結語

- 今回の患者群に限れば（つまり軽症～中等症の急性膵炎）、わざわざ経十二指腸チューブを挿入しての早期経腸栄養にこだわる理由はない
- ICU入室症例や、人工呼吸器管理が必要な重症急性膵炎については、忍容性があればこれまで通り早期経腸栄養を開始してよいと思われる（経十二指腸にこだわる強いエビデンスはないので、経胃でよい）