ショックを伴う 人工呼吸中の患者における 早期経腸栄養 vs. 早期静脈栄養

東京女子医科大学 集中治療科 清野 雄介



Department of Intensive Care Medicine Tokyo Women's Medical University

本日の論文

Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2)

Jean Reignier, Julie Boisramé-Helms, Laurent Brisard, Jean-Baptiste Lascarrou, Ali Ait Hssain, Nadia Anguel, Laurent Argaud, Karim Asehnoune, Pierre Asfar, Frédéric Bellec, Vlad Botoc, Anne Bretagnol, Hoang-Nam Bui, Emmanuel Canet, Daniel Da Silva, Michael Darmon, Vincent Das, Jérôme Devaquet, Michel Djibre, Frédérique Ganster, Maité Garrouste-Orgeas, Stéphane Gaudry, Olivier Gontier, Claude Guérin, Bertrand Guidet, Christophe Guitton, Jean-Etienne Herbrecht, Jean-Claude Lacherade, Philippe Letocart, Frédéric Martino, Virginie Maxime, Emmanuelle Mercier, Jean-Paul Mira, Saad Nseir, Gael Piton, Jean-Pierre Quenot, Jack Richecoeur, Jean-Philippe Rigaud, René Robert, Nathalie Rolin, Carole Schwebel, Michel Sirodot, François Tinturier, Didier Thévenin, Bruno Giraudeau, Amélie Le Gouge, for the NUTRIREA-2 Trial Investigators and the Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group

Lancet 2018;391:133-43

Introduction

Background

- 1. 急性期の栄養療法は予後の改善のために重要だが、栄養療法の開始時期、投与経路、投与量が予後に影響するかは未だ不明
- 2. EENの優位性が報告されてきた一方で、 消化管合併症の発生の懸念がある



Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines

Annika Reintam Blaser^{1,2*}, Joel Starkopf^{1,3}, Waleed Alhazzani^{4,5}, Mette M. Berger⁶, Michael P. Casaer⁷, Adam M. Deane⁸, Sonja Fruhwald⁹, Michael Hiesmayr¹⁰, Carole Ichai¹¹, Stephan M. Jakob¹², Cecilia I. Loudet¹³, Manu L. N. G. Malbrain¹⁴, Juan C. Montejo González¹⁵, Catherine Paugam-Burtz¹⁶, Martijn Poeze¹⁷, Jean-Charles Preiser¹⁸, Pierre Singer^{19,20}, Arthur R.H. van Zanten²¹, Jan De Waele²², Julia Wendon²³, Jan Wernerman²⁴, Tony Whitehouse²⁵, Alexander Wilmer²⁶, Heleen M. Oudemans-van Straaten²⁷ and ESICM Working Group on Gastrointestinal Function

Intensive Care Med 2017;43:380-398

Recommendation 1 成人の重症患者において、早期静脈栄養 および開始時期を遅らせた経腸栄養よりも 早期経腸栄養を推奨する

a. Mortality

ar irroreancy										
	EEN		EPN		Risk Ratio				Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year		M-H, Random, 95% CI	
Hadley 1985	3	21	2	24	3.6%	1.71 [0.32, 9.30]	1986			
Adams 1985	1	23	3	23	2.3%	0.33 [0.04, 2.97]	1986			
Kudsk 1992	1	51	1	45	1.5%	0 88 [0.06, 13.70]	1992			
Borzotta 1994	5	23	1	21	2.5%	3 75 [0.47, 29.75]	1994		- 	-
Kalfarenzos 1997	1	13	2	2.0	2.0%	0.56 [0.05, 5.62]	1997			
Kompan 1999	0	14	1	14	1.1%	0.33 [0.01, 7.55]	1999			
Bozzetti 2001	2	159	5	158	3.9%	0.40 [0.08, 2.02]	2001			
Gupta 2003	0	3	0	ć		Not estimable	2003			
Kumpan 2004	0	27	1	25	1.1%	0.31 [0.01, 7.26]	2004		- 	
Eckerwall 2006	1	23	0	25	1.1%	3 25 [0.14, 76.01]	2006		- · · · · · · · · · · · · · · · · · · 	
Petrov 2006	2	35	12	34	5.0%	0.16 [0.04, 0.67]	2006			
Lam 2008	6	41	15	41	11.6%	0.40 [0.17, 0.93]	2008		•	
Justo Meirelles 2011	1	12	1	10	1.6%	0 83 [0.06, 11.70]	2011			
Altintas 2011	13	30	20	41	21.0%	0.89 [0.53, 1.49]	2011			
5un 2013	2	30	1	30	2.0%	2 00 [0.19, 20.90]	2013			
Harvey 2014	450	1185	431	1185	39.7%	1.04 [0.94, 1.16]	2014		•	死亡率に
Total (95% CI)		1706		1705	100.0%	0.80 [0.57, 1.12]			*	
Total events	488		496							一顽有意差なし
Heterogeneity. Tau ² = 0.07, Chi ² = 18.10, df = 14 (F = 0.20), $I^2 = 23\%$										
Test for overall effect:				•	Í			b.01	0.1 1 10 Favours [EEN] Favours [EPN]	100

b. Infections

	EEN		EPN		Risk Ratio			Risk Ratio	
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI	Year	M-H, Random, 95% CI	
Seri 1984	1	10	2	8	1.2%	0.40 [0.04, 3.66]	1984	+	
Hadley 1985	10	21	9	24	7.3%	1.27 [0.64, 2.52]	1986		
Adams 1985	11	23	8	23	7.1%	1.38 [0.68, 2.78]	1986	 	
Moor⊇ 1989	1	29	6	3.0	1.4%	0.17 [0.02, 1.35]	1989		
Kudsk 1992	9	51	18	45	7.2%	0.44 [0.22, 0.88]	1992		
Dorzotta 1994	15	23	9	21	3.3%	1.25 [0.68, 2.28]	1994		
Kalfarenzos 1997	5	13	10	2.0	5.6%	0.56 [0.23, 1.32]	1997		
Bozzetti 2001	9	159	14	158	5.1%	0.64 [0.28, 1.43]	2001	-	
Gupta 2003	1	3	2	9	1.3%	0.56 [0.06, 5.09]	2003	+	→
Kompan 2004	9	27	16	25	8.2%	0.52 [0.28, 0.96]	2004		
Eckerwall 2006	3	23	Ü	25	0.7%	7.58 [0.41, 139.32]	2006		→
Petrov 2006	7	35	16	34	5.6%	0.42 [0.20, 0.90]	2006		
Lam 2008	10	41	25	41	8.4%	0.40 [0.22, 0.72]	2008		
Altintas 2011	7	30	13	41	6.3%	0.74 [0.33, 1.62]	2011	•	
Justo Meirelles 2011	2	12	4	10	2.5%	0.42 [0.10, 1.82]	2011		
5un 2013		30	10	30	3.6%	0.30 [0.09, 0.98]	2013	+-	
Harvey 2014	251	1195	261	1188	14.4%	0.96 [0.82, 1.11]	2014		
Boelens 2014	۷	61	8	62	3.8%	0.51[0.16, 1.60]	2014		
Total (95% CI)		1801		1794	100.0%	0.68 [0.52, 0.87]			_ 成塾
Total events	358		431						
Heterogeneity: $Tau^2 = 0.11$; $Chi^2 = 33.54$, $df = 17$ (F = 0.010); $r^2 = 45\%$ 0.5 0.7 1 1.5 2									
Test for overall effect: Z = 2.99 (P = 0.003)								0.5 0.7 1 1.5 2 Favours [EEN] Favours [EPN]	

CALORIES trial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 30, 2014

VOL. 371 NO. 18

Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically Ill Adults

Sheila E. Harvey, Ph.D., Francesca Parrott, M.Sci., David A. Harrison, Ph.D., Danielle E. Bear, M.Res., Ella Segaran, M.Sc., Richard Beale, M.B., B.S., Geoff Bellingan, M.D., Richard Leonard, M.B., B.Chir., Michael G. Mythen, M.D., and Kathryn M. Rowan, Ph.D., for the CALORIES Trial Investigators*

N Engl J Med 2014;371:1673-84

CALORIES trial

- 成人ICU患者
- P 2日間以上は栄養療法が必要,ICU入室36時間以内で3日間以上の滞在が予測される
- 早期静脈栄養(ICU入室から36時間以内に開始,≥ 5日間,目標25 kcal/kg/day)
- C 早期経腸栄養(ICU入室から36時間以内に開始、≥ 5日間、目標25 kcal/kg/day)
- O 30日死亡率

CALORIES trial

Primary outcome	30日死亡率に有意差なし PN / EN 33.1% / 34.2%				
Secondary outcomes	90日・ICU・在院死亡率に有意差なし ICU滞在期間・在院期間に有意差なし 血管収縮薬・透析・人工呼吸-free daysなどに有意差なし				
Infections	有意差なし				
Non-infectious	経腸栄養群で低血糖と嘔吐が				

有意に多かった

complications

Background

- 3. ショックの患者へのENは循環動態が安定 するまで控えるというガイドラインの推奨 がある
- 4. その一方で、EENが循環動態が不安定な人工呼吸中の患者の予後を改善したという研究も多数ある

不安定な循環動態での ENは可能/安全?

ASPEN 2016

カテコラミンが投与されている状況でも低血圧(MAP < 50 mmHg)が持続する状態,または血行動態を維持するためにカテコラミン増量を要する状態ではEN開始を控える。

Crit Care Med 2016;44:390-438

日本版重症患者栄養ガイドライン2016

高容量の昇圧薬投与、大量輸液、大量輸血 が必要な場合など、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開始を控えることを弱く推奨する。

日集中医誌 2016;23:185-281

不安定な循環動態での ENは可能/安全?

ESICM 2017

ショックが制御されておらず、循環動態および組織灌流の目標が達成されていない場合はEN開始を遅らせることを推奨する。ただし、輸液と循環作動薬でショックが制御され次第、低用量でENを開始する。

Intensive Care Med 2017;43:380-398

いずれもexpert opinion RCTはない!

Clinical Question

ショックに対して血管収縮薬を投与されている人工呼吸中の患者において, 正常カロリーを目標とする早期経腸栄養が 早期静脈栄養と比べて,有益な効果をもつか どうか?

PICO

- P ショックに対して血管作動薬を投与中で 人工呼吸中の患者
- 早期経腸栄養(挿管/ICU入室から24時

 間以内, 20-25 kcal/kg/day)
- 早期静脈栄養(挿管/ICU入室から24時間以内, 20-25 kcal/kg/day)
- 0 28日死亡率

Methods

Study design

無作為化・多施設共同・オープンラベル並行 群間研究

フランス44施設のICU(大学病院28)

Patient: Inclusion

18歳以上

48時間以上人工呼吸管理が必要と予測されるショックに対して中心静脈カテーテルを介して血管作動薬が投与されている

気管挿管後(あるいは入室前に挿管されている場合はICU入室後)24時間以内に栄養療法を開始される

Patient: Exclusion

人工呼吸管理開始から24時間以上経過 消化管手術の術後1ヶ月以内 消化管手術の既往がある 短腸症候群・胃瘻・空腸瘻 特有な栄養療法を必要としている 活動性の消化管出血

Patient: Exclusion

治療制限の決定がされている 後見人の管理下にある、妊娠、母乳栄養中 経腸栄養と経静脈栄養の比較試験への参加 経静脈栄養が禁忌がある

Study interventions

ICU医と臨床研究看護師が対象患者をスクリーニング

コンピューター・Web-response systemで1:1にランダム化

患者・治療者に関しては盲検化されていない

Study interventions

割り付け後、できるだけ速やかに、気管挿管後 (ICU入室前に気管挿管された患者はICU入室後) 24時間以内に栄養療法を開始

1日目から目標のカロリーに達するように投 与流量を設定

目標のカロリー

最初の7日間:20-25 Kcal/実体重Kg

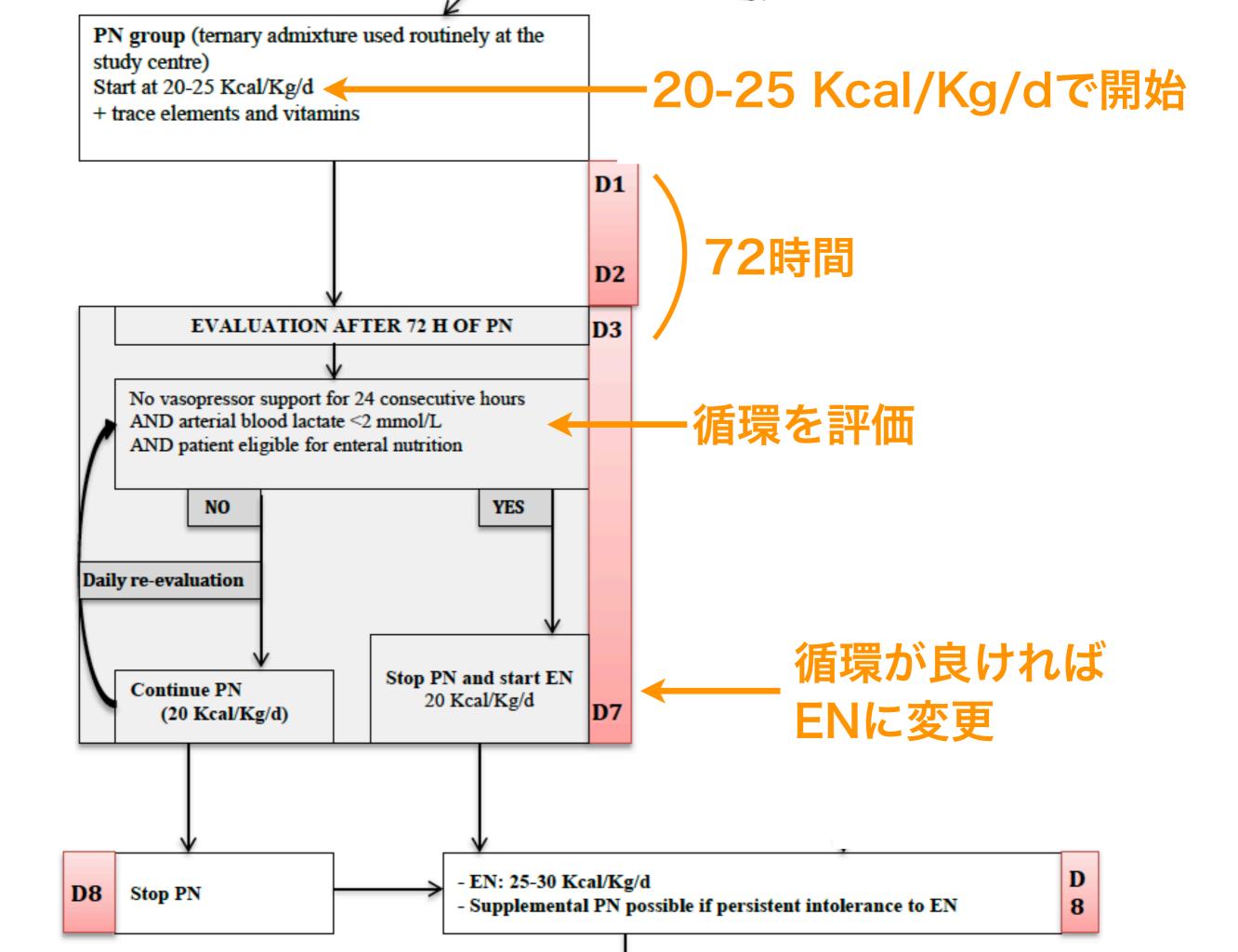
8日目~抜管: 25-30 Kcal/実体重Kg

Patient started on invasive mechanical ventilation in the ICU within the past 24 h or, if mechanically ventilated before ICU admission, admitted to the ICU within the past 24 h; given vasoactive drug therapy; and having none of the exclusion criteria RANDOMISATION = D0 PN group (ternary admixture used routinely at the EN group (isocaloric preparation used routinely at study centre) the study centre) Start at 20 25 Kcal/Kg/d Start at 20 25 Kcal/Kg/d trace elements and vitamins trace elements and vitamins **D1** D2 EVALUATION AFTER 72 H OF PN D3 No vasopressor support for 24 consecutive hours AND arterial blood lactate <2 mmol/L AND patient eligible for enteral nutrition Monitor EN No supplemental PN NO YES Daily re evaluation Stop PN and start EN Continue PN 20 Kcal/Kg/d 1)7 (20 Kcal/Kg/d) D EN: 25-30 Kcal/Kg/d D8 Stop PN 8 - Supplemental PN possible if persistent intolerance to EN D Extubation = End of study

PN群

20-25 Kcal/Kg/dayで開始 割り付け後から静脈栄養を72時間投与 循環動態を評価 基準を満たせばPNを中止し、EN開始 満たさなければPNを継続

8日目からは禁忌がなければ循環動態に 関わりなくENに変更

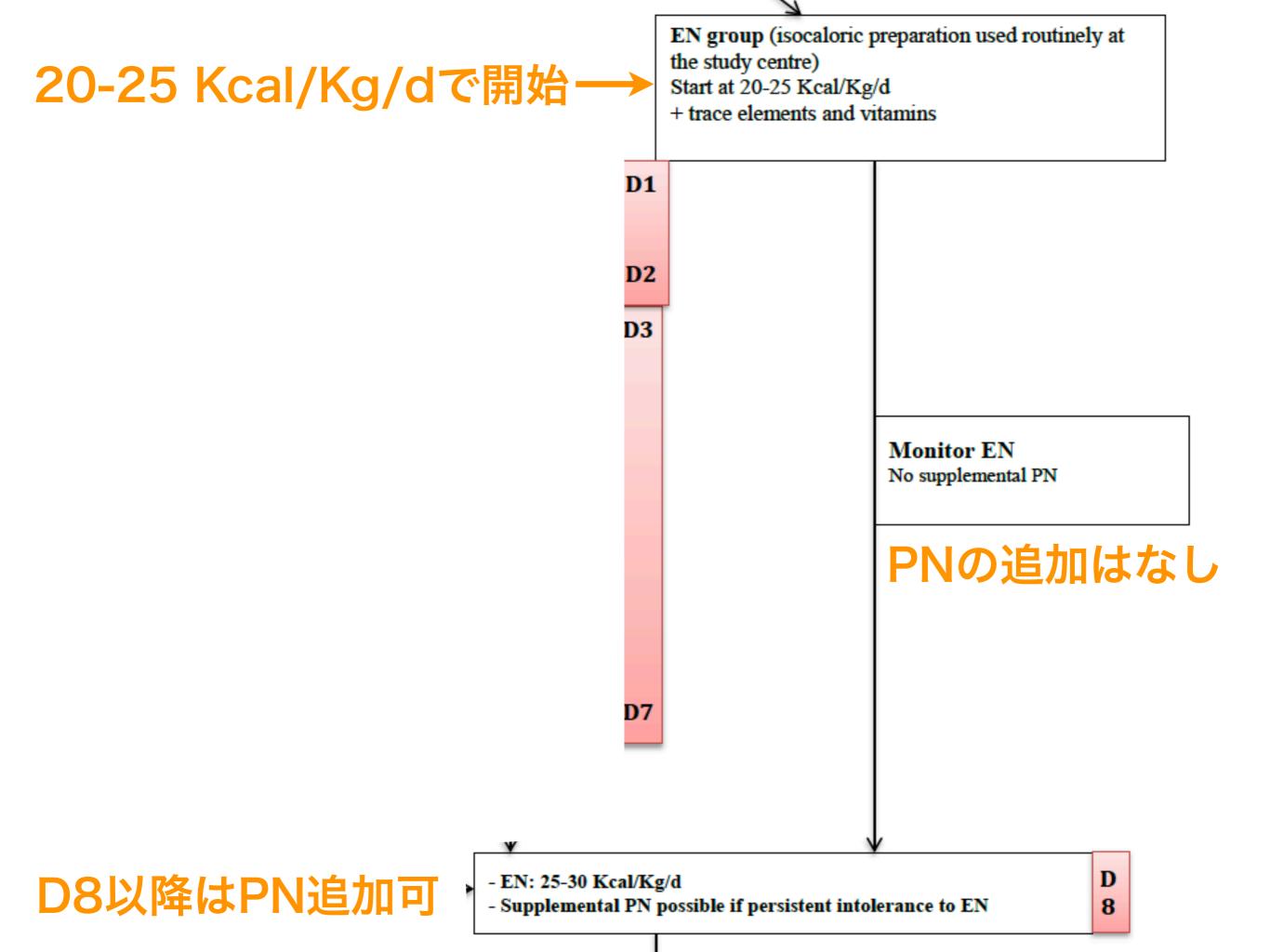


EN群

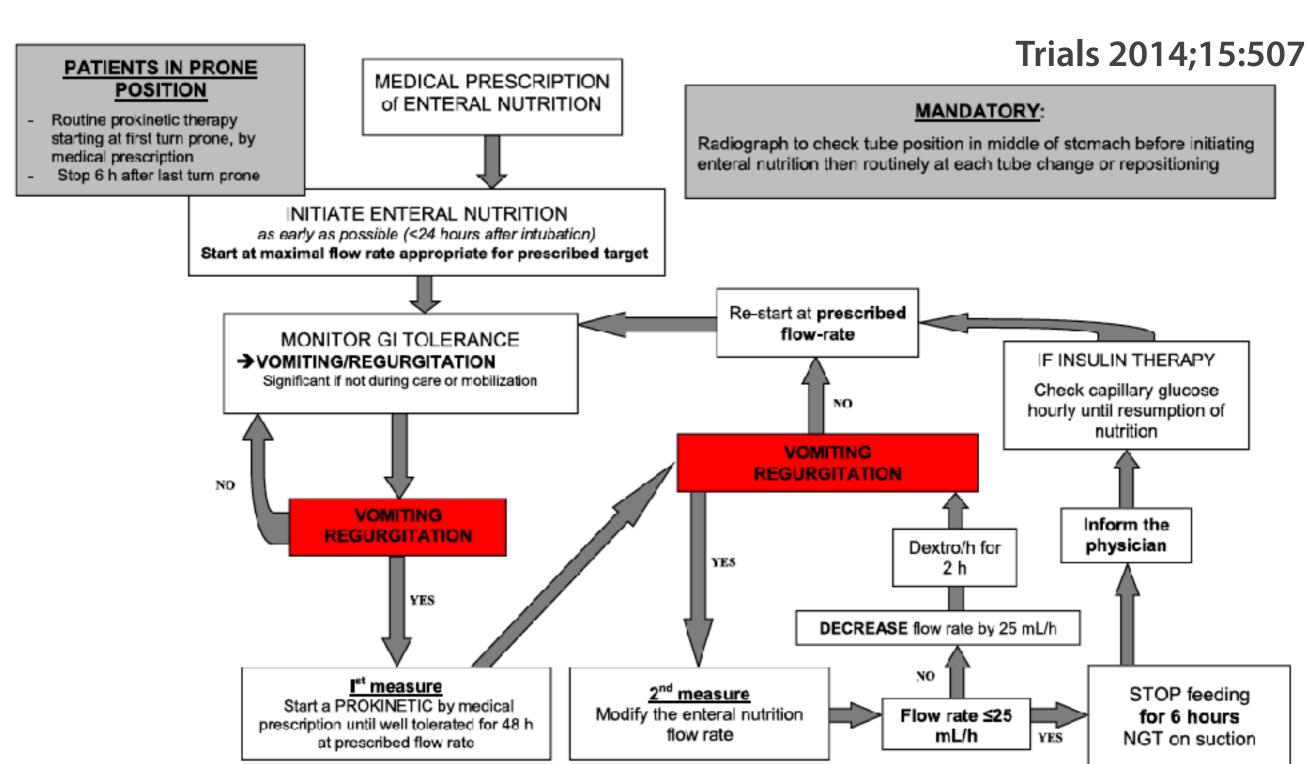
割り付け後から20-25 Kcal/Kg/dで開始目標とするカロリーへの到達を妨げる消化管不耐容のイベントが継続する場合には、8日目から経静脈栄養を追加できる

胃内残量はモニターせず、軽度の逆流はENを中止する理由とは考えない

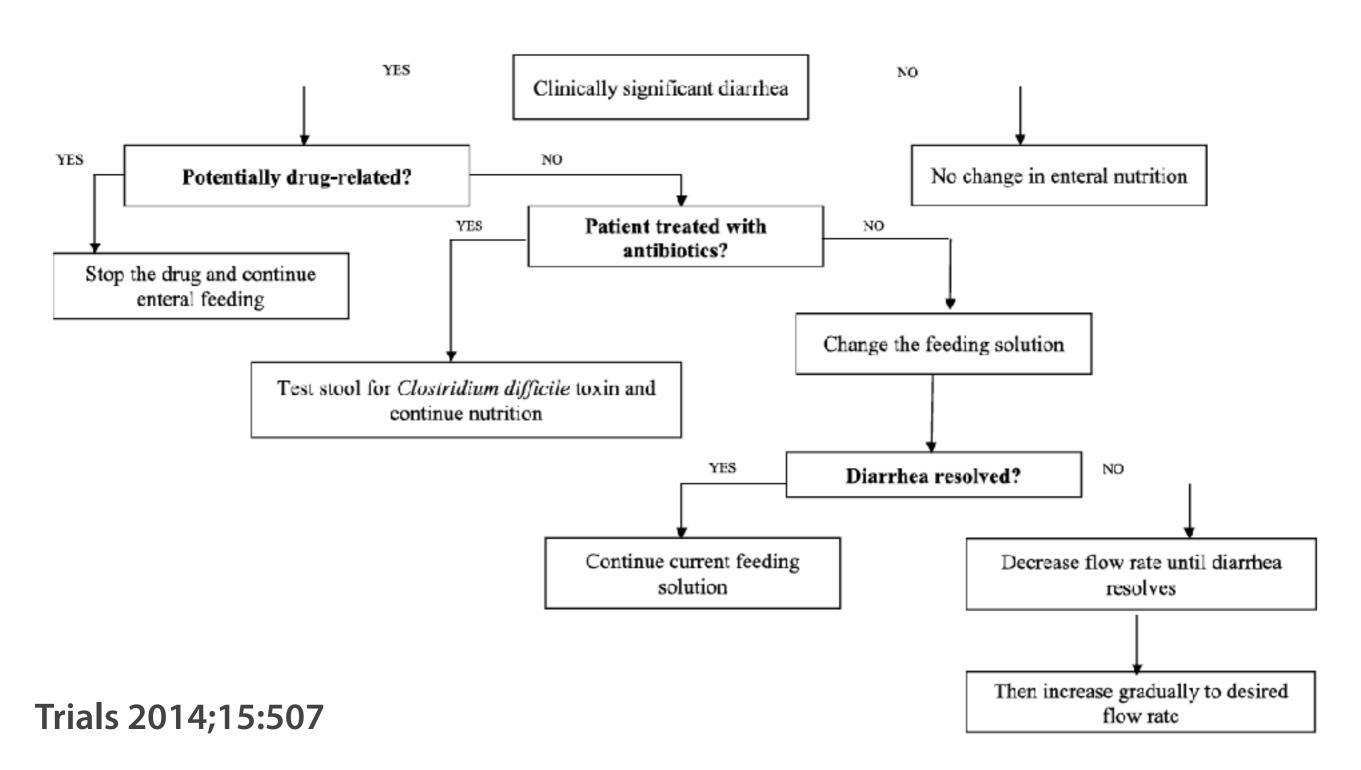
等浸透圧,等カロリー,通常の蛋白の複合製 剤を最初の1週間は使用



Protocol for managing upper GI intolerance



Protocol for diarrhea management



Primary outcome

28日後の全ての原因による死亡率

Secondary outcome

SOFA score

体重

投与カロリーと蛋白量

嘔吐,腸管運動促進薬の使用

排便

血糖、インスリン治療

血中乳酸值

ビリルビン, AST・ALT

抗菌薬治療

腹臥位

血液透析

90日死亡率,ICU死亡率,

在院死亡率

ICU滯在期間,在院期間

生命維持装置から外れて

いる時間

ICUでの感染、感染以外

の合併症

Statistical Analysis

1000例および2000例,組み込まれた時点で中間解析が予定された

静脈栄養群の28日死亡率を37%,経腸栄養 群での死亡率の減少を5%と仮定した

両側の第1種過誤の確率を4.9%, Power 80%として、2854人が必要と算出

Statistical Analysis

Intention-to-treat分析

Primary endpointの比較はp ≦ 0.049を統計的有意とした。カイ二乗検定を使用。95%

信頼区間で表示

Secondary outcomeはカイ二乗検定を使用。p ≤ 0.05を統計的有意とした

Statistical Analysis

各群のベースラインデーターの比較は行わず 連続データーはStudent t検定かWilcoxon の符号和検定を行った

SAS version 9.4とR version 3.3.1を解析に使用

Results

Trial profile

10855 patients treated with mechanical ventilation and vasoactive drugs for shock within 24 h after ICU admission were assessed for eligibility

フランス44施設 2013.3.22~2015.6.30 8445 were not eligible

5995 had exclusion criteria

747 had mechanical ventilation started more than 24 h earlier

2828 had treatment-limitation decisions

14/2 had abdominal surgery within the past month

395 had active gastrointestinal bleeding

199 had previous digestive surgery*

197 had pre-existing artificial nutrition

113 had pre-existing gastrostomy or jejunostomy

26 had previous intolerance to parenteral nutrition

18 women were pregnant

2450 were eligible but not randomised

1/12 patients or relatives could not receive information about the study or refused to participate

539 were inadvertently omitted from the study inclusion process

243 did not have research staff available in time

122 were excluded by the clinician

93 were enrolled in another trial

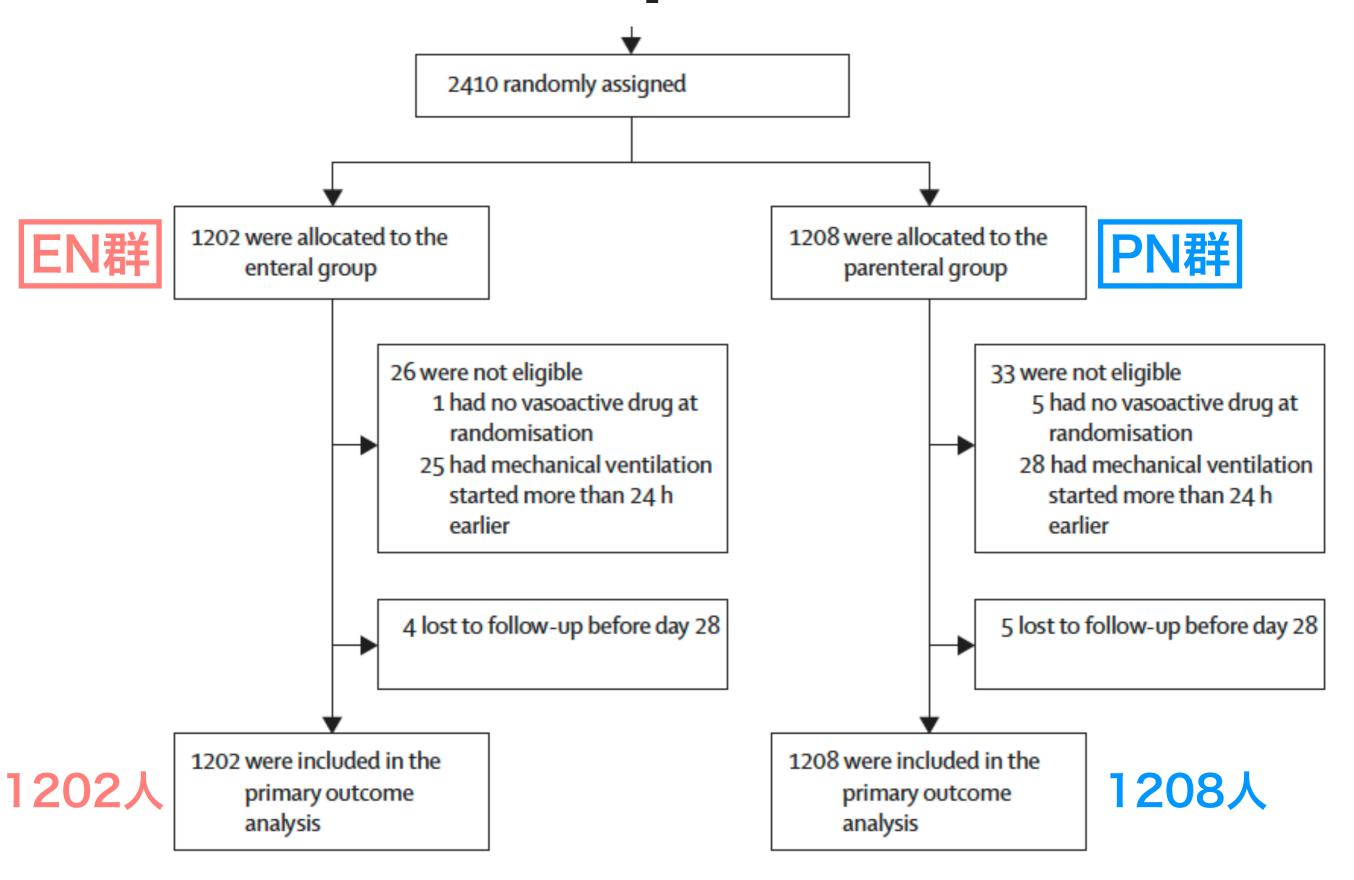
22 had study organisation problems

19 had failed attempts to introduce the nasogastric tube

2410人がランダム化

2/10 randomly assigned

Trial profile



	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)
Age (years)	66 (14)	66 (14)
Sex		
Men	809 (67%)	815 (67%)
Women	393 (33%)	393 (33%)
McCabe score		
(0) No fatal underlying disease	741 (62%)	750 (62%)
(1) Death expected within 5 years	402 (33%)	394 (33%)
(2) Death expected within 1 year	57 (5%)	62 (5%)
Pre-existing illness at ICU admission	869 (72%)	880 (73%)
Chronic renal failure	161 (13%)	161 (13%)
Liver disease	94 (8%)	112 (9%)
Cardiovascular disease	276 (23%)	274 (23%)
Chronic respiratory failure	184 (15%)	169 (14%)
Neurological disease	160 (13%)	159 (13%)
Cancer or immune deficiency	346 (29%)	352 (29%)
Oesophageal, gastric, or duodenal ulcer	77 (6%)	75 (6%)
Diabetes	298 (25%)	338 (28%)

一年齢は66歳

一約7割が男性

__ 約7割で何らかの 疾患が存在

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)
Weight (kg)	79-4 (20-5)	79-2 (20-3)
B MI (kg/m²)	28-0 (7-2)	27.7 (6.8)
SAPS II	59 (19)	61 (20)
SOFA at baseline	11 (3)	11 (3)
Medical diagnosis at admission	1104 (92%)	1127 (93%)
Acute illness at ICU admissi	on	
Cardiac arrest	121 (10%)	137 (11%)
Acute heart failure	259 (22%)	228 (19%)
Acute CNS failure	94 (8%)	91 (8%)
Acute respiratory failure	589 (49%)	613 (51%)
Trauma	27 (2%)	25 (2%)
Miscellaneous	110 (9%)	112 (9%)
Cause of shock		
Cardiac	229 (19%)	227 (19%)
Sepsis	728 (61%)	776 (64%)
Other	243 (20%)	203 (17%)
	(Table 1	continues in next column

_SAPS II 約60 SOFA 11

_呼吸不全が約5割 | |心不全が2割,心停止1割

敗血症がショックの原因の 6割

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	
Ongoing treatments			
Prone position	44 (4%)	59 (5%)	86%の患者で鎮静剤
Sedative drugs	1038 (86%)	1036 (86%)	200/0中共一体证证法(
NMB drugs	351 (29%)	357 (30%)	├─30%の患者で筋弛緩薬が
Insulin	469 (39%)	482 (40%)	投与されている
Antivicer medication	485 (40%)	531 (44%)	1女子と10くいる
Prokinetic drugs*	27 (2%)	15 (1%)	
Anti-infectious treatment	1012 (84%)	1000 (83%)	──抗菌薬は8割の患者で投 与
Dialysis	189 (16%)	183 (15%)	
Vasopressor support			
Norepinephrine alone	978 (81%)	973 (81%)	├─NADが8割の患者で投与
Epinephrine alone	43 (4%)	48 (4%)	
Dobutamine alone	28 (2%)	37 (3%)	
At least two drugs	144 (12%)	138 (11%)	
Norepinephrine dose (µg/kg per min)	0.56 (0.30-1.20)	0.50 (0.25–1.03)	← NAD投与量0.5γ

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)
FiO ₂	55 (23)	55 (23)
PEEP (cmH ₂ O)	7 (3)	7 (3)
Glucose (mmol/L)	10.2 (5.5)	11.0 (8.2)
Serum creatinine (µmol/L)	189-4 (168-2)	190-4 (156-9)
Lactate (mEq/L)	3-8 (3-5)	3-9 (3-5)
C reactive protein (mg/dL)	170-3 (138-3)	159-2 (130-6)
Serum albumin (g/L)	25.5 (7.0)	25.8 (6.8)
Time from intubation to randomisation (h)	15 (7–20)	15 (7-21)

乳酸約4mEq/L

Management

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Days with parenteral nutrition	0.0 (0.0-0.0)	4.0 (3.0-6.0)		<0.0001
Days with enteral nutrition	6-0 (3-0-8-0)	1.0 (0.0-3.0)		<0.0001
Total calories received (kcal/kg)*	113.5 (61.2)	125.7 (61.9)		<0.0001
Daily calorie intake (kcal/kg per 24 h)	17.8 (5.5)	19.6 (5.3)		<0.0001
Total protein intake (g/kg)	4.1 (2.3)	5.1 (2.5)		<0.0001
Daily protein intake (g/kg/d)	0.7 (0.2)	0.8 (0.2)		<0.0001
Patients with vomiting*	333 (28%)	158 (13%)	2:37 (1:97-2:84)	<0.0001
Patients receiving prokinetic drugs*	352 (29%)	130 (11%)	3.13 (2.57-3.79)	<0.0001
Absence of stool†	154 (13%)	273 (23%)		<0.0001
Blood glucose concentration (mmol/L)				
Daily highest	11.7 (9.4-14.4)	11.7 (9.5–15.1)		0-20
Daily lowest	6.2 (5.1-7.5)	6.4 (5.2-7.6)		0.01
Patients receiving insulin*	954 (79%)	995 (82%)	0.93 (0.87-0.98)	0.009
Patients with hypoglycaemia*‡	29 (2%)	13 (1%)	2-26 (1-18-4-33)	0-01

Management

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Maximum blood lactate level during intervention period (mEq/L)	•••	(,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	
Daily highest	3.0 (2.0-5.7)	3.0 (1.9-5.4)		0-28
Patients with normalisation of the blood lactate concentration*§	743 (62%)	797 (66%)	0.91 (0.83-0.99)	0-03
Blood bilirubin concentration (µmol/L)				
Daily highest	16-0 (9-0-31-0)	17-0 (9-0-36-0)	-	0-26
Blood alanine aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	66 (33-171)	71 (34-185)		0.39
Blood aspartate aminotransferase concentration (IU/L)				
Daily highest	37 (23-69)	38-0 (23-69)		0-94
Patients receiving antiolcer prophylaxis*	809 (67%)	883 (73%)	0.90 [0.84-0.97)	0-005
Anti-infectious treatment*¶	1147 (95%)	1132 (94%)	1.03 (0.99-1.07)	0-07
Prone position*	161 (13%)	144 (12%)	1.12 (0.89-0.90)	0-30
Dialysis*	407 (34%)	419 (35%)	0.97 (0.86-1.10)	0-67

Primary outcome

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Absolute difference estimate (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Primary outcome					
Day 28 mortality	443/1202 (37%)	422/1208 (35%)	2·0 (-1·9 to 5·8)		0.33

28日死亡率に有意差はなかった

Secondary outcomes

	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Absolute difference estimate (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Secondary outcomes					
Day 90 mortality	530/1185 (45%)	507/1192 (43%)	2·2 (−1·8 to 6·2)		0.28
ICU mortality*	429 (33%)	405 (31%)		1·10 (0·96 to 1·26)	0.17
Hospital mortality*	498 (36%)	479 (34%)		1.08 (0.95 to 1.22)	0.25
ICU length of stay (days)	9·0 (5·0 to 16·0)	10·0 (5·0 to 17·0)			0.08
Acute-care hospital length of stay (days)	17-0 (8-0 to 32-0)	18-0 (9-0 to 33-0)			0.11
Days without vasopressor support*	20-0 (0-0 to 25-0)	21.0 (0.0 to 26.0)			0.10
Days without dialysis*	27-0 (0-0 to 28-0)	27-0 (0-0 to 28-0)			0.52
Days without mechanical ventilation*	11.0 (0.0 to 23.0)	12·0 (0·0 to 23·0)			0.54
Infections					
ICU-acquired infection*	173 (14%)	194 (16%)		0-89 (0-72 to 1-09)	0.25
Ventilator-associated pneumonia*	113 (9%)	118 (10%)		0.96 (0.74 to 1.24)	0.75
Bacteraemia*	38 (3%)	55 (5%)		0.69 (0.46 to 1.04)	0.08
CVC-related infection*	29 (2%)	27 (2%)		1.07 (0.64 to 1.81)	0.79
Urinary tract infection*	18 (2%)	16 (1%)		1·13 (0·58 to 2·21)	0.73
Soft-tissue infection					
Patients (n)	1/1202	6/1208			
Other infection*	11 (1%)	21 (2%)		0.52 (0.25 to 1.09)	0-08

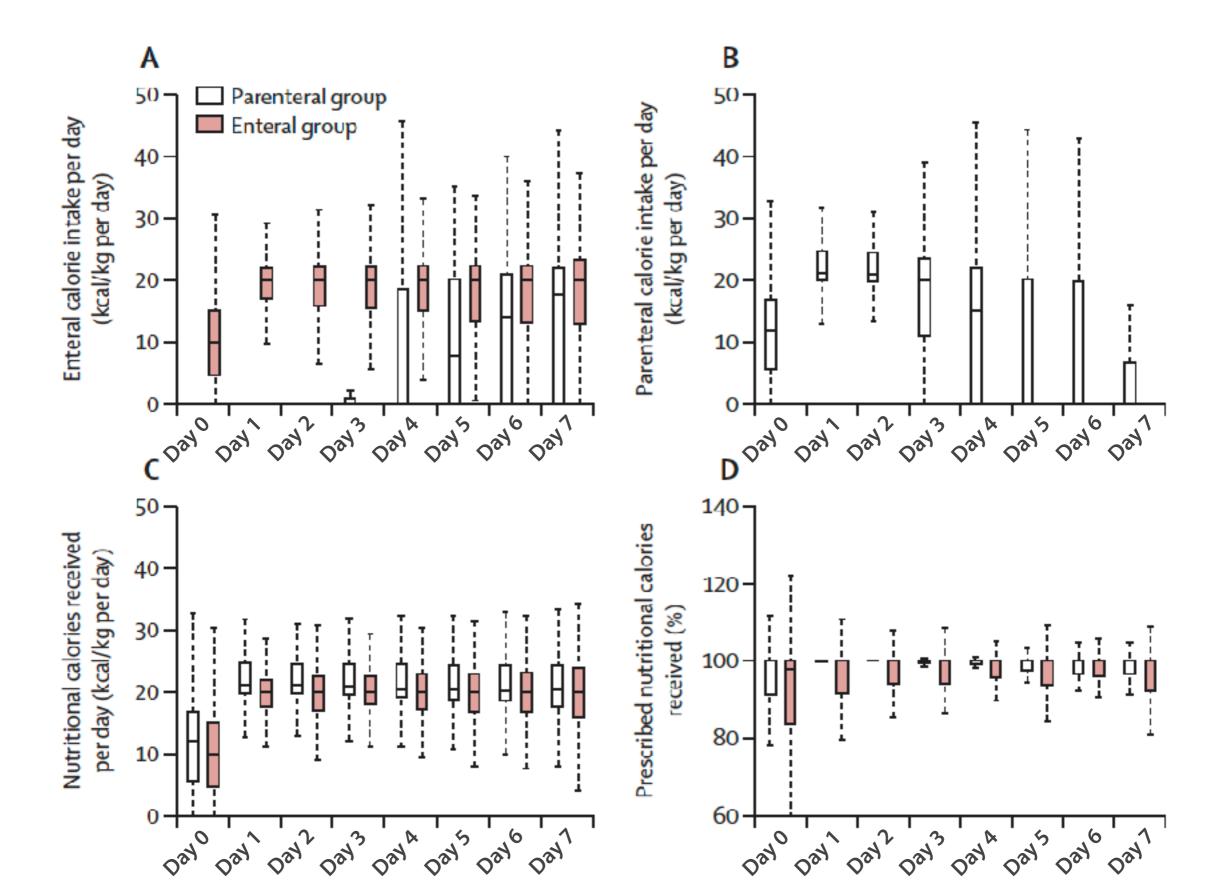
感染症の発生に有意差はなかった

Secondary outcomes

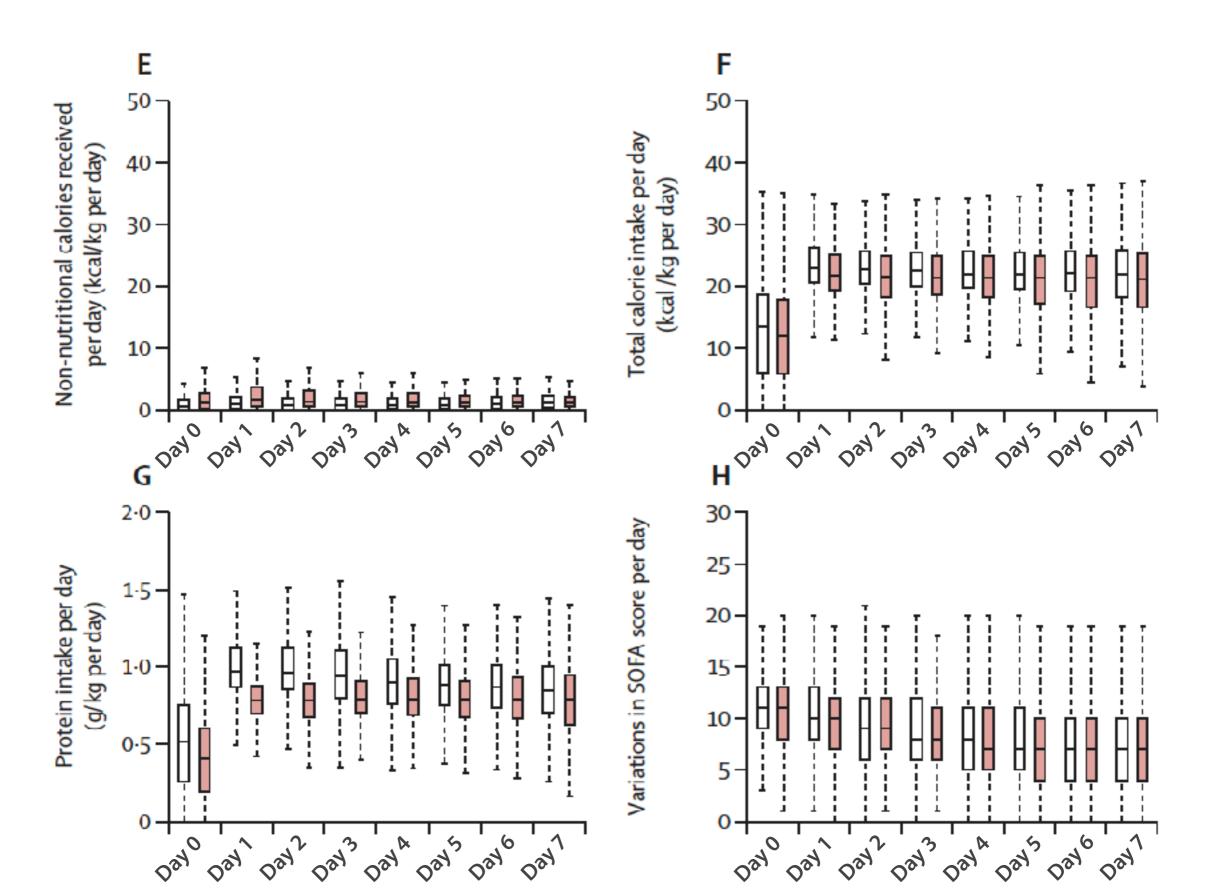
	Enteral group (n=1202)	Parenteral group (n=1208)	Absolute difference estimate (95% CI)	Hazard ratio (95% CI)	p value
Gastrointestinal complications					
Vomiting*	406 (34%)	246 (24%)		1·89 (1·62 to 2·20)	<0.0001
Diarrhoea*	432 (36%)	393 (33%)		1·20 (1·05 to 1·37)	0.009
Bowel ischaemia*	19 (2%)	5 (<1%)		3.84 (1.43 to 10.3)	0.007
Acute colonic pseudo-obstruction*	11 (1%)	3 (<1%)		3·7 (1·03 to 13·2)	0.04

ENで消化管合併症が増加

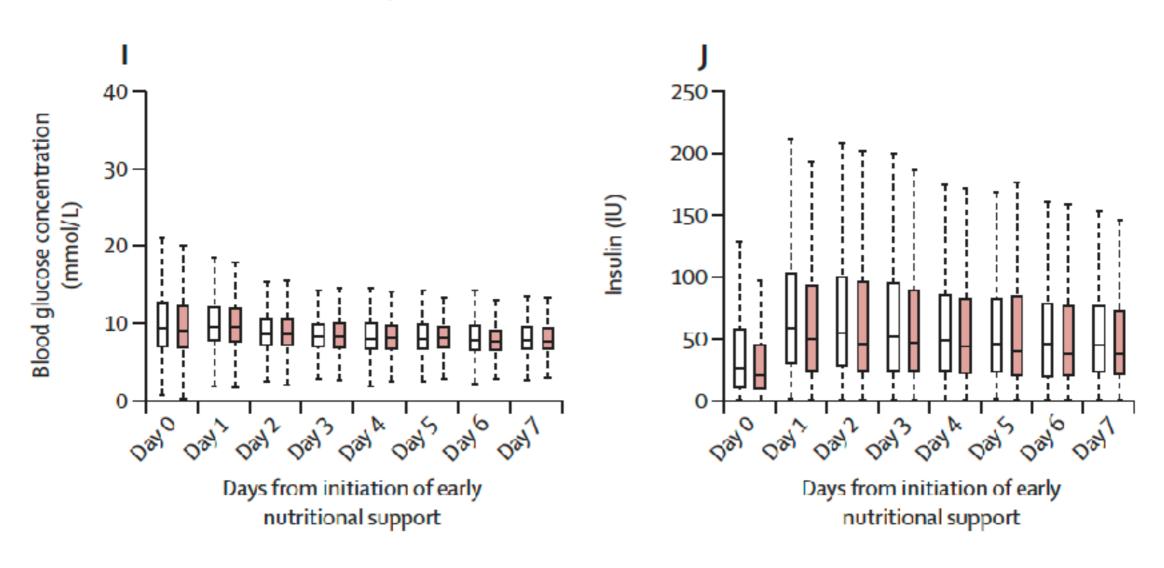
Calorie intake



Calorie intake



Blood glucose & insulin



結果のまとめ

Primary outcome 28日死亡率に有意差なし

Secondary outcomes

90日・ICU・在院死亡率に有意差なし ICU滞在期間・在院期間に有意差なし 血管収縮薬・透析・人工呼吸-free daysに有意差なし

Infections

有意差なし

GI complications

経腸栄養群で有意に多かった

死亡率に差がなかった

CALORIES trialと死亡率は同等

NUTRIREA-2はショックに対して血管作動薬を投与中で人工呼吸中の患者に対象患者を絞った初めてのRCT

EN群では投与カロリーと蛋白量がPN群よりも若干少なかったが、死亡率への影響があったとは考えにくい

腸管虚血と結腸偽性閉塞が 経腸栄養群で有意に多かった

この結果は,循環動態が安定するまではフルカロリーの経腸栄養は控えるというガイドラインの推奨の根拠となる

目標カロリーが少ない経腸栄養は消化管合併 症の頻度を下げる可能性があるが,本研究で は投与経路のみに焦点を絞った

ICUにおける感染症の頻度に差がなかった

CALORIES trialの結果とも合致

従来のメタアナリシスでは,経腸栄養に比べて,経静脈栄養で感染症の頻度が高いとされていた

経静脈栄養の管理とICUにおける院内感染対策の進歩、栄養投与量の違いのため?

Limitations

- 1. 研究の早期終了
 - →予定の84%の患者数であり、残りの444 名を加えても結果は変わらない
- 2. 患者とICUスタッフで盲検になっていない
 - →研究の性質上,盲検化は困難
 - →Primary endpointは客観的で、盲検 化の有無は影響しにくいだろう

Limitations

- - →予め決められた消化管合併症の定義を用いることでバイアスを少なくした
- 4. 機能的・長期的予後の評価がない
 - →これまでの研究では長期予後に急性期の栄養療法が影響したというデーターはない
 - →短期のアウトカムに違いがないので長期予 後に違いが出るとは考えにくい

Conclusion

ショックに対して血管収縮薬を投与されている 人工呼吸中の患者において

- 1. 正常カロリーを目標とする早期経腸栄養は早期静脈栄養と比べて優れていない
- 2. 正常カロリーを目標とする早期経腸栄養は、 消化管合併症のリスクの増加と関連する

Clinical implications

Clinical implications

急性期の栄養療法の投与経路によって予後は 大きく変わらないかもしれない

循環動態が不安定な患者に最適な栄養の投与 量,カロリー量,成分は明確ではない

20~25 kcal/kg/dayという栄養投与量がENの消化管合併症を増やしている可能性はある

循環動態が不安定な患者のENは合併症の発生 に注意して、少量からゆっくり増量