



**Critical Care  
Nutrition**

*研究実施計画書：*

*2014 年国際栄養調査*

研究責任医師：Dr Daren Heyland

Clinical Evaluation Research Unit

Queen's University

Kingston

バージョン：2014年5月12日

2014年国際栄養調査  
実施計画書

## 背景

栄養不良は重症患者でよくみられ、臨床転帰に悪影響を及ぼす<sup>1,2</sup>。したがって、人工栄養療法（経腸または静脈栄養）は重症患者に対する標準ケアの不可欠な要素とみなされている。昔から、栄養不良のリスクがある患者で栄養療法を中止することは非倫理的であるという認識は普及していたが、栄養管理の様々な習慣が ICU 滞在期間、合併症、死亡などの臨床的に重要な転帰に影響を及ぼすというエビデンスが得られるようになったのはごく最近のことである<sup>3-7</sup>。現在得られているデータによると、蛋白質およびエネルギーの投与量が目標処方量の 80%以上であれば臨床転帰が改善する<sup>8</sup>。このような利点がある一方、栄養処方そのものに有害な影響やリスクがないわけではないため、経腸／経静脈栄養は常に慎重に行うべきである<sup>9-10</sup>。ICU 患者においてどのような栄養管理が最も有効で安全であるかを判断することは難しく、そのため、この分野では栄養管理の習慣に非常に大きなばらつきがある<sup>11</sup>。

臨床ガイドライン（CPG）は、「特定の臨床状況での適切な医療方針に関する医師および患者の判断を支援するために体系的に策定されたステートメント」<sup>12</sup>であり、エビデンスに基づく医療の実践を促すものである<sup>13,14</sup>。2003年に公表された「Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Therapy in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult patients（機械的人工換気使用重症成人患者に対する栄養療法に関するカナダ臨床ガイドライン）」（最新改訂 2013年<sup>15</sup>）は、医療提供者が最も適切な栄養療法を選択し、それを適切なタイミングに適切な経路で投与できるよう支援するガイダンスを提示することにより、カナダおよび世界における ICU の臨床栄養療法の改善を目指したものである<sup>16</sup>。Canadian Critical Care Nutrition CPG の大々的な普及の前に実施したバリデ

ーション研究では、勧告ガイドラインの導入により臨床栄養療法が改善するはずであり、潜在的に患者転帰が改善する可能性があるという結論が導かれた<sup>17</sup>。Canadian Critical Care Nutrition CPG は厳格な作成プロセスに従って作成したが、そのようなプロセスに従っているだけでは、ガイドラインが有効であることを保証することはできない。臨床習慣を変えるためには、最初のガイドライン作成段階だけにとどまらず、注意の範囲をガイドラインの実践、普及および評価へと広げていかなければならない<sup>18</sup>。どのような実践戦略が最適であるかについては、ICU、医療制度および地域によって異なるため、最良の習慣の実現を阻害および促進する ICU 因子を含め、各現場の因子に基づいて判断すべきである。最良の習慣の実践は栄養管理および臨床転帰の改善につながる可能性があるため、栄養成績の評価およびモニタリングを継続的な改善戦略の一環として行うべきである<sup>15</sup>。ICU を対象に実施された知識の橋渡しのプロセスに関する少数の研究において、ガイドラインおよびガイドライン実践戦略は重症患者のケアのプロセス<sup>19-21</sup>、転帰<sup>22,23</sup> および費用<sup>20,22</sup> を改善させることが証明されている。そこで我々は、多角的な教育活動による Canadian Critical Care Nutrition CPG の普及の有効性を受動的普及と比較するクラスター無作為化比較試験 (RCT) を実施した。カナダの 58 の ICU が本クラスターRCTに参加し、2003 年 5 月および追跡 12 ヶ月後 (2004 年 5 月) に調査を実施した。その結果、積極的介入群と受動的介入群の間でベースライン時から追跡評価時にかけての経腸栄養 (EN) の適正度 (経腸栄養の処方量に対する投与量の比率) の変化に有意差は認められなかったが、全体として、栄養サポート習慣に関するいくつかの重要な項目に有意な改善が認められ、EN 適正度は 42.9%から 51.3%に上昇した。臨床転帰に変

化は認められなかった。この試験は追跡期間が十分でなく、栄養療法の臨床に意義のある変化が生じるには限界があった。

我々は、継続的な国際質改善イニシアチブの一環として、2007年、2008年、2009年、2011年および2013年に集中治療現場における臨床栄養療法の現状調査を実施した<sup>24</sup>。今回、2014年も国際栄養調査を実施し、カナダ国内および世界全体における臨床栄養療法の現状調査と経時変化のモニタリングを行おうとしている。我々は、2008年調査の一環で、集中治療における栄養管理に関して成績が上位のICUを表彰するシステムを考案し、その検証を行った上で実際に導入して、該当するICUに最優秀の盾を贈呈した。その後も、毎回すべての調査で成績上位施設の表彰を行っている。

過去の調査では、ICUにより成績に大きなばらつきがみられ、ガイドラインの勧告と臨床栄養療法の現状の間に大きな隔たりが認められた。世界の各施設で全体的に栄養適正度が低く、カロリーおよび蛋白質の投与量は処方量のわずか60%程度であった。栄養投与経路は経腸栄養（EN）が好ましいが、栄養投与が不適切に減量または中断され、適正な栄養療法の実施が制限される場合が多い。2013年国際栄養調査の対象患者のうち、栄養上「高リスク」の患者（機械的人工換気使用期間が>7日、BMIが<25または $\geq 35$ 、Nutrition Risk in the Critically Illスコア（NUTRIC）が $\geq 5$ の患者）の部分集団で解析を行ったところ、74%の患者はエネルギー投与量が目標の80%に達していなかった<sup>25</sup>。これらのすべての結果から、重症患者の栄養療法には大きな改善の余地があると考えられる。

しかしながら、これまでの国際栄養調査において、一部のICUはCPG推奨事項の多くを確実に遵守する能力があることが示された。我々は、エネルギー投与量の適正

度、ENの使用、ENの早期開始、消化管運動促進薬および小径の経腸栄養チューブの使用、ならびに十分な血糖コントロールの5つの基準に基づいて各適格施設の成績を評価し、順位付けを行ってきた。優れた習慣はICUにおける栄養管理の国際基準としてふさわしいため、成績上位施設とその成果を表彰することにより、ICUにおける国際臨床栄養としてふさわしい、卓越した文化を活性化したいと考えている<sup>26</sup>。また、最良の習慣を示した施設のCPGに対する達成度がどの程度かを評価することや、これらの成績上位のICUを成績不良のICUと比べた情報を得ることも、臨床栄養療法を改善させるための戦略を策定する上で有用である。例えば、我々は過去の調査において、栄養士を置いているICUは成績が優れる傾向にあることや、アジアまたは米国の施設は成績が不良であることを明らかにした<sup>25,26</sup>。成績不良の施設はそのような情報を利用して自施設の習慣を変えていくことができる。

本イニシアチブの焦点である質の改善に加え、我々は、大規模なデータセットを用いて臨床栄養療法と臨床転帰の関係に関する重要な臨床課題を解決することができるようになった。参加施設の一部で栄養成績がばらつき、至適水準を下回っていることについては、エネルギーおよび蛋白質の投与量が十分でない場合に死亡率が上昇するという新規のデータに照らして考えなければならない。我々は、2007年国際調査に参加した167のICUのICU患者2772例のデータセット<sup>27</sup>を用いて解析を行い、死亡のオッズと投与された一日総カロリー量の間に関連のある負の線形関係があることを確認した。一日当たり1000カロリー増量すると、死亡のリスクが総じて低下し（60日死亡のオッズ比=0.79；95%信頼区間 [CI] 0.65~0.97、 $p=0.02$ ）、人工換気非施行日数が増加した（2.47；95%CI 0.54~4.41、 $p=0.01$ ）。臨床転帰に対するこのエネルギー量増量の有益

な効果は、BMIが<25 および>35 の患者で認められ、BMIが25～<35 の患者集団では認められなかった。

我々は、2014年に再び国際栄養調査を実施することにより、これまでと同様にカナダおよび世界全体で臨床栄養療法を改善させる機会を浮き彫りにすることができると考えている。

## 研究の目的

1. カナダおよび世界全体におけるICU臨床栄養療法の現状を記述する。
2. 病院・ICUの特性（地理的な位置、ICU構造、ICU規模、病院の種類など）および患者特性（内科 vs 外科など）別にICU臨床栄養療法を比較する。
3. ICU臨床栄養療法をCanadian CPGの勧告と比較する。
4. カナダおよび世界全体におけるICU臨床栄養療法の経時変化をモニタリングする。
5. 臨床栄養療法の長所および短所を明らかにし、改善すべき分野を特定する。

## 方 法

### 研究デザインおよび参加者

提案されている本プロジェクトは、カナダおよび世界における集中治療臨床栄養療法の期間普及率調査である。過去の調査に参加した集中治療医師の既存ネットワークや、国レベルの経腸・非経腸栄養および集中治療の各種学会組織の連絡チャネルを通じて研究情報を広めるとともに、集中治療または栄養療法に関係のある医師または組織に電子メールを送信して、参加ICU施設を募集する。適格基準として、ICUは管理栄養

士を置いている 8 床以上の施設でなければならない。場合により、管理栄養士がいない施設でも、データ収集を完遂できるだけの臨床栄養学の知識を持つ者がいることが明示されれば容認する。また、病床数の少ない ICU（8 床未満）も、参加することに強い関心があり、参加するためのリソースを確保できる場合は、個別に判断して参加を許可することがある。

参加に関心のある施設は、研究責任医師、プロジェクトリーダーまたはプロジェクトアシスタントにプロジェクトの詳細情報を問い合わせ、データ収集手順に関する説明を受ける（「Instruction Manual」参照）。

## データ収集

2014 年 9 月 17 日に、各参加 ICU において管理栄養士（または他の者）が調査を実施する。安全なオンラインデータ収集ツールを使用する

（[www.criticalcarenutrition.com](http://www.criticalcarenutrition.com) 参照）。栄養士は、病院および ICU の特性と臨床栄養療法の一般的な項目の情報（栄養管理のプロトコルまたはアルゴリズムの使用状況など）を入力する。さらに、患者カルテから患者の個人的特性および臨床状態のデータを抽出する。以下の組入れ基準のすべてに該当する患者を適格患者とする：

- 1) 年齢 18 歳以上
- 2) ICU 入室後 48 時間以内に機械的人工換気を開始
- 3) ICU 滞在期間が 72 時間以上

データ収集は、20 例分のデータが集積されるまで、連続する適格患者のそれぞれについて行う。一部のデータは入室日から最長 12 日間にわたり毎日収集する。

病院・ICUの特性に関する調査項目は、所在地、病院の種類（教育病院 vs 非教育病院）、ICUの種類（オープン型 vs クローズド型）、病院の規模（病床数）、ICUの規模（病床数）、1床当たりの管理栄養士フルタイム換算数（FTE）、ICUメディカルディレクターの有無、栄養管理プロトコルの使用状況、栄養評価の使用状況、およびインスリン注入プロトコルの使用状況である。患者に関する調査項目は、収容の種別（外科 vs 内科）、診断、性別、年齢、身長、体重、ベースライン APACHE II スコア、SOFA スコア、投与された栄養の種類、栄養投与量、血糖値、インスリン投与量、運動促進薬の使用状況、添加物の使用状況、およびベッド頭部挙上である。最長 60 日間（入院中）にわたり患者を追跡し、機械的人工換気使用期間、ICU 滞在期間、入院期間および生死について記録する。

データ収集およびオンライン入力にかかる時間は患者 1 例当たり約 2~3 時間と見込まれる。必要であれば、ウェブサイトの「help」リンクで詳しい説明を求めることができる。ICU でコンピュータアクセスが制限されている場合や、データ収集を手動で行いたい場合は、手動のデータ収集用の症例報告書をダウンロードすることができる。

### **データ管理および統計解析**

すべての症例報告書について、データの誤り、矛盾および脱落がないかどうかを研究担当医師がチェックし、別の研究担当医師が再確認する。フロントエンドおよびバックエンドのデータチェックもオンラインデータ収集手順に組み込まれている。データの正確さに関するクエリは、各施設の主要連絡担当者宛てに発行される。データは、オンタリオ州キングストンにある高性能コンピューティング仮想ライブラリ（HPCVL）



に保存される。サーバーおよびデータベースは物理的に安全な場所にあり、特別に作成されたポータルでしかアクセスできないプライベートネットワーク上にある。ICU ごとに、データを入力、編集および閲覧するためのアクセス権（固有のユーザー名およびパスワードに基づく）がユーザーに与えられる。サーバーへのアクセスが試行された場合は、それが成功したか否かにかかわらず、すべてのアドレスが記録される。ウェブサイトでは安全な SSL 接続が使用される。これにより、ユーザーとサーバーの間のネットワークトラフィックが悪意のある第三者に解読される危険が回避される。

施設および患者の特性は、連続変数については平均値および範囲（データが歪んだ分布を示す場合は中央値および四分位数範囲）、カテゴリ変数については頻度および割合を用いて記述する。これらの特性に関する施設間の差は、連続変数については t 検定または Wilcoxon-Mann-Whitney 検定、カテゴリ変数については  $\chi^2$  検定を用いて評価する。

栄養適正度（総合成績の指標）は、熱量または蛋白質の投与量（経口摂食ではなく、経腸栄養 [EN] または静脈栄養 [PN] により投与された量）とプロポフォル投与量の和をベースライン評価時の処方量で除し、百分率で示した値とする。EN/PN を行っていない日も計算に含め、その日の適正度は 0% とする。経口摂取のみによる栄養摂取に永久的に移行した後の日は栄養適正度の計算に含めない。成績優秀と判断する栄養適正度として、我々は任意に  $\geq 80\%$  という基準を選択した。

我々は、「最優秀 Best of Best」賞の設置を通じて、どの施設が上位の成績をあげているかを評価し、多変量回帰モデルにより、どのような病院・ICU 特性が上位の成績に相関しているのかを明らかにするつもりである。適格基準として、ICU は規模が 8

床以上であり、すでに栄養管理プロトコルを導入しており、データ収集を完遂できるだけの臨床栄養学の知識を持つ意欲的な者がいなければならない。また、各施設は20例以上のデータを提出し、提出データを原資料との照合にかけることに積極的でなければならない。施設によっては、血糖コントロールを犠牲にした形でカロリーおよび蛋白質の投与の成績が高くなる可能性があるため、成績上位施設は、適正量のカロリーおよび蛋白質を投与し、かつ十分な血糖コントロールを維持していることが重要であると考えられる。我々はさらに、すべての患者に目標量のカロリーを投与することは不可能だと認めているため、結果的な栄養転帰（カロリー摂取量の適正度）が優れている場合だけでなく、栄養適正度を向上させるための戦略（早期EN、消化管運動促進薬、細径の経腸栄養チューブの使用）を採用している場合もポイントを与えることとした。各基準の相対的な重み付けは、総合的な取り組みの重要度（妥当性）と、臨床勧告の強度（「強く推奨されるもの」=5、「推奨されるもの」=3、「考慮すべきもの」=1）に応じて設定している。

## 結果の公表

各参加ICUに、Canadian Critical Care Nutrition CPGの勧告と比べた各施設の臨床栄養療法の評価結果と、データベースに含まれる他のICUと比べた長所および短所を記載した30ページの個別成績報告書を送付する。参加ICUにとって、この報告書は非常に価値あるもので、評価結果から改善の機会を知ることができる。このことは、重症患者の臨床転帰の改善につながる可能性もある。

結果は Critical Care Nutrition ウェブサイトを通じて公表する。CERU はまた、結果を各地域で各参加施設のウェブサイトから広めるためのツールを Critical Care Nutrition ウェブサイトで提供している。場合により、科学雑誌で公表する論文も作成する。

## 倫理

この国際調査を実施する上で障害となる可能性のある大きな倫理的問題は予測されない。提案されている本研究は、Tri-Council Policy Statement Article C1 で定義されている最小リスクの範囲内である。本研究は観察的質改善イニシアチブであり、介入は行わない。収集する患者データは、通常のケアの一環で収集される情報であり、カルテからレトロスペクティブに抽出される。そのため、過去の調査では、患者のインフォームドコンセントの取得は少数の例外を除いて各施設で免除された。本研究は Queen's University 研究倫理委員会より倫理承認を得ており、我々はすべての参加施設に対して、それぞれの施設の倫理委員会に承認が必要かどうかを確認するように求めている。

参加施設には、本研究に関するすべての関連情報が明記された情報シートが提供される。参加施設に対する金銭的な補償や報酬はないが、参加施設には基準に基づいて評価された成績の報告書が提供される。

秘密は常に保持される。個人を特定できる情報はいかなる研究記録にも入力されない。許可された者のみに調査データへのアクセス権が与えられる。コンピュータデータベースに保存されるすべての情報がパスワードで保護される。研究が終了した段階で、本研究に関する紙ベースのすべての文書を CERU においてシュレッダーにかけて破棄する。

## 実施可能性の問題

CERU は、集中治療現場の栄養サポートに関する研究のリーダーであり、過去および現在進行中の研究を通じ、カナダおよび世界の ICU との間に良好な結びつきがある。CERU の各スタッフの幅広い経験と専門性を活かしてこの国際プロジェクトの遂行をサポートする。医師は本研究への参加に明確に関心を示しており、ICU 施設の募集は問題ないと予想される。

## 資金提供

本プロジェクトは資金提供を受けていない。

## References

- (1) Giner M, Laviano A, Meguid MM, Gleason JR. In 1995 a correlation between malnutrition and poor outcomes in critically ill patients still exists. *Nutrition* 1996; 12:23-29.
- (2) Dark DS, Pingleton SK. Nutrition and nutrition support in critically ill patients. *Journal of Intensive Care Medicine* 1993; 8:16-33.
- (3) Heyland DK. Nutritional Support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. *Critical Care Clinics* 1998; 14(3):423-440.
- (4) Heyland DK, Novak F, Drover JW, Jain M, Suchner U. Should Immunonutrition become routine in critically-ill patients: A systematic review of the evidence. *Journal of the American Medical Association* 2001; 286:944-953.
- (5) Heyland DK, Drover JW, Dhaliwal R, Greenwood J. Optimizing the benefits and minimizing the risks of enteral nutrition in the critically-ill: role of small bowel feeding. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2002; 26 (Suppl 6):S51-S55.
- (6) Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su Y. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Critical Care Medicine* 2002; 30(9):2022-2029.
- (7) Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, Rodych NJ, Dhaliwal R, Heyland DK. Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically-ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20(10):843-848.
- (8) Heyland DK, Cahill N, Day A. Optimal amount of calories for critically ill patients: Depends on how you slice the cake! *Crit Care Med* 2011; 39(12):2619-2626.
- (9) Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, Cani P, Ponche F, Bleichner G. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Critical Care Medicine* 2001; 29:1955-1961.
- (10) Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *Journal of American medical Association* 1998; 280:2013-2019.
- (11) Heyland DK, Shtoter-Noppe D, Drover JW. Nutrition support in the critical care setting: current practice in canadian ICUs - Opportunities for improvement. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2003; 27:74-83.
- (12) Guidelines for clinical practice: from development to use. Field MJ, Lohr KN, editors. 1992. Washington DC, National Academy Press.  
Ref Type: Catalog

- (13) Mead P. Clinical Guidelines: promoting clinical effectiveness or a professional minefield? *Journal of Advanced Nursing* 2000; 31(1):110-116.
- (14) Miller M, Kearney N. Guidelines for clinical practice: development, dissemination and implementation. *International Journal of Nursing Studies* 2004; 41:813-821.
- (15) Dhaliwal R, Cahill N, Lemieux M, Heyland DK. The Canadian critical care nutrition guidelines in 2013: an update on current recommendations and implementation strategies. *Nutrition in Clinical Practice* 2014; 29(1):29-43.
- (16) Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P, Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian Clinical Practice Guidelines for Nutrition Support in Mechanically Ventilated, Critically Ill Adult Patients. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2003; 27(5):355-373.
- (17) Heyland DK, Dhaliwal R, Day A, Jain M, Drover JW. Validation of the Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients: Results of a prospective observational study. *Critical Care Medicine* 2004; 32(11):2260-2266.
- (18) Thomson R, Lavender M, Madhok R. How to ensure that guidelines are effective. *British Medical Journal* 1995; 311:237-242.
- (19) Pilon CS, Leathley M, London R. Practical guidelines for arterial blood gas measurement in the intensive care unit decreases numbers and increases appropriateness of tests. *Critical Care Medicine* 1997; 25(8):1308-1313.
- (20) Pitimana-aree S, Forrest D, Brown G, Anis A, Wang XH, Dodek P. Implementation of a clinical practice guideline for stress ulcer prophylaxis increases appropriateness and decreases cost of care. *Critical Care Medicine* 1999; 24(3):217-223.
- (21) Sinuff T, Cook D, Randall J, Allen CJ. Evaluation of a practice guideline for noninvasive positive-pressure ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2003; 123(6):2062-2073.
- (22) Martin CM, Doig GS, Heyland DK, Morrison T, Sibbald WJ, Southwestern Ontario Critical Care Research Network. Multi-centre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *Canadian Medical Association Journal* 2004; 170(2):197-204.
- (23) Burns SM, Earven S, Fisher C, Lewis R, Merrell P, Schubart JR et al. Implementation of an institutional program to improve clinical and financial outcomes of mechanically ventilated patients: one-year outcomes and lessons learned. *Critical Care Medicine* 2003; 31(12):2752-2763.

- (24) Jones NE, Dhaliwal R, Jiang X, Heyland DK Nutrition therapy in the critical care setting: what is best achievable practice? An international quality improvement project. *Critical Care* 2009 13 (Suppl 1) 143
- (25) Heyland DK, Dhaliwal R, Wang M, Day AG. The Prevalence of Iatrogenic Underfeeding in the Nutritionally 'At-Risk' Critically Ill Patient: Results of the international, multicenter, prospective study. [In submission].
- (26) Heyland DK, Heyland RD, Cahill NE, Dhaliwal R, Day AG, Jiang X, Morrison S, Davies AR. Creating a culture of clinical excellence in critical care nutrition: The 2008 'Best of the Best' award. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2010;34(6):707-715.
- (27) Jones NE, Gramlich L, Alberda C, Jeejeebhoy K, Dhaliwal R, Day A, Heyland DK. Does pre-morbid nutritional status modify the relationship between energy and protein received and clinical outcomes in critically ill patients? Results of an international multicenter observational study (in press). *JPEN: Journal Parenteral and Enteral Nutrition* 2009; 33(2):223.