

Journal Club

栄養リスクの高い重症患者における 高容量蛋白質投与の影響 (EFFORT Protein)

2023/03/07

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

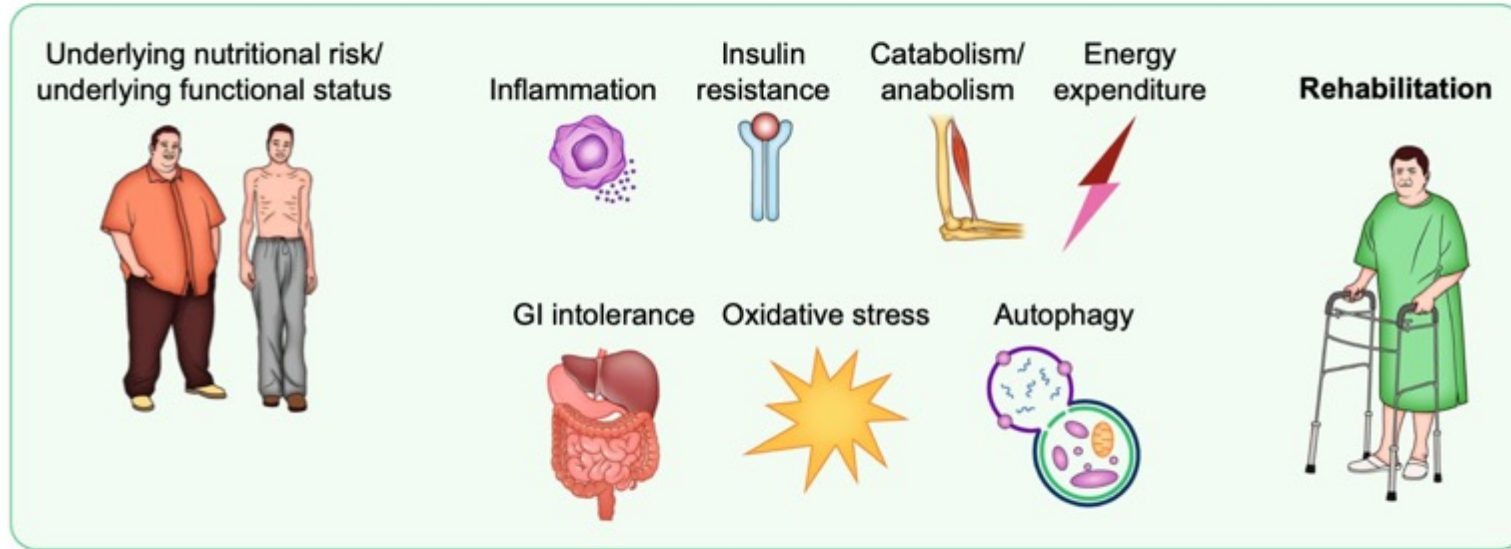
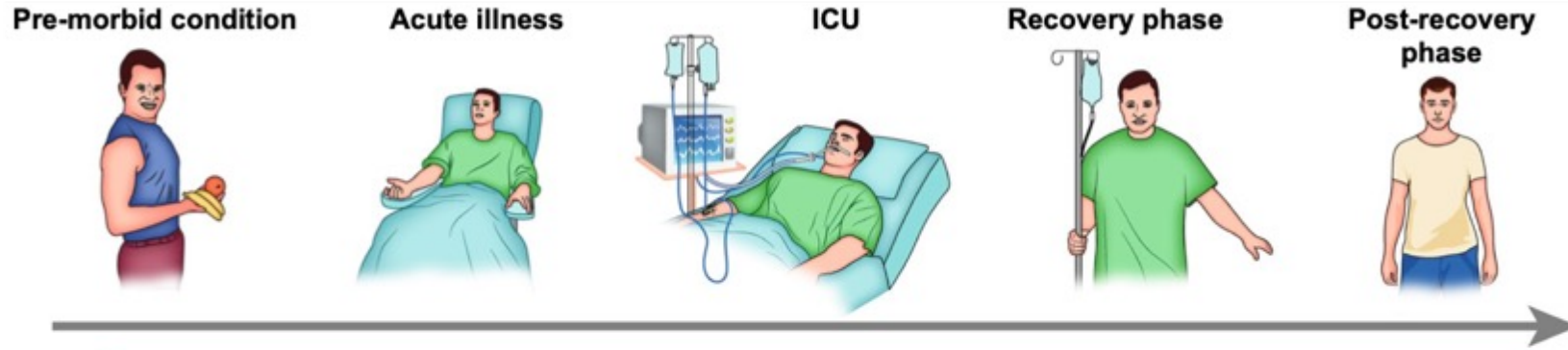
栗栖美由希

本日の論文

The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial

Daren K Heyland, Jayshil Patel, Charlene Compher, Todd W Rice, Danielle E Bear, Zheng-Yii Lee, Victoria C González, Kevin O'Reilly, Racquel Regala, Courtney Wedemire, Miguel Ibarra-Estrada, Christian Stoppe, Luis Ortiz-Reyes, Xuran Jiang, Andrew G Day, on behalf of the EFFORT Protein Trial team

重症患者の栄養療法



- Nutritional therapy in the ICU**
- Energy and protein amount
 - Macronutrients
 - Micronutrients
 - Antioxidants
 - Route of nutrition

経過

- 患者背景**
- 内在栄養リスク/機能状態
 - 炎症
 - インスリン抵抗性
 - 異化/同化
 - エネルギー消費
 - 消化管不耐
 - 抗酸化ストレス
 - オートファジー
 - リハビリ

- ICUでの栄養療法**
- エネルギーと蛋白量
 - 主要栄養素
 - 微量栄養素
 - 抗酸化物質
 - 栄養投与経路

侵襲下におけるエネルギー供給

ストレスホルモン・サイトカイン

異化＝内因性エネルギー供給

脂肪

脂肪酸

グリコーゲン

糖新生

筋蛋白

外因性エネルギー供給

栄養療法

エネルギー供給

オートファジーとは？

- 古くなった蛋白質、異常細胞内小器官、細胞内に侵入した細菌を選択的に分解
- 飢餓状態で筋蛋白を分解し、アミノ酸を供給する

オートファジー亢進

栄養不足、ストレス

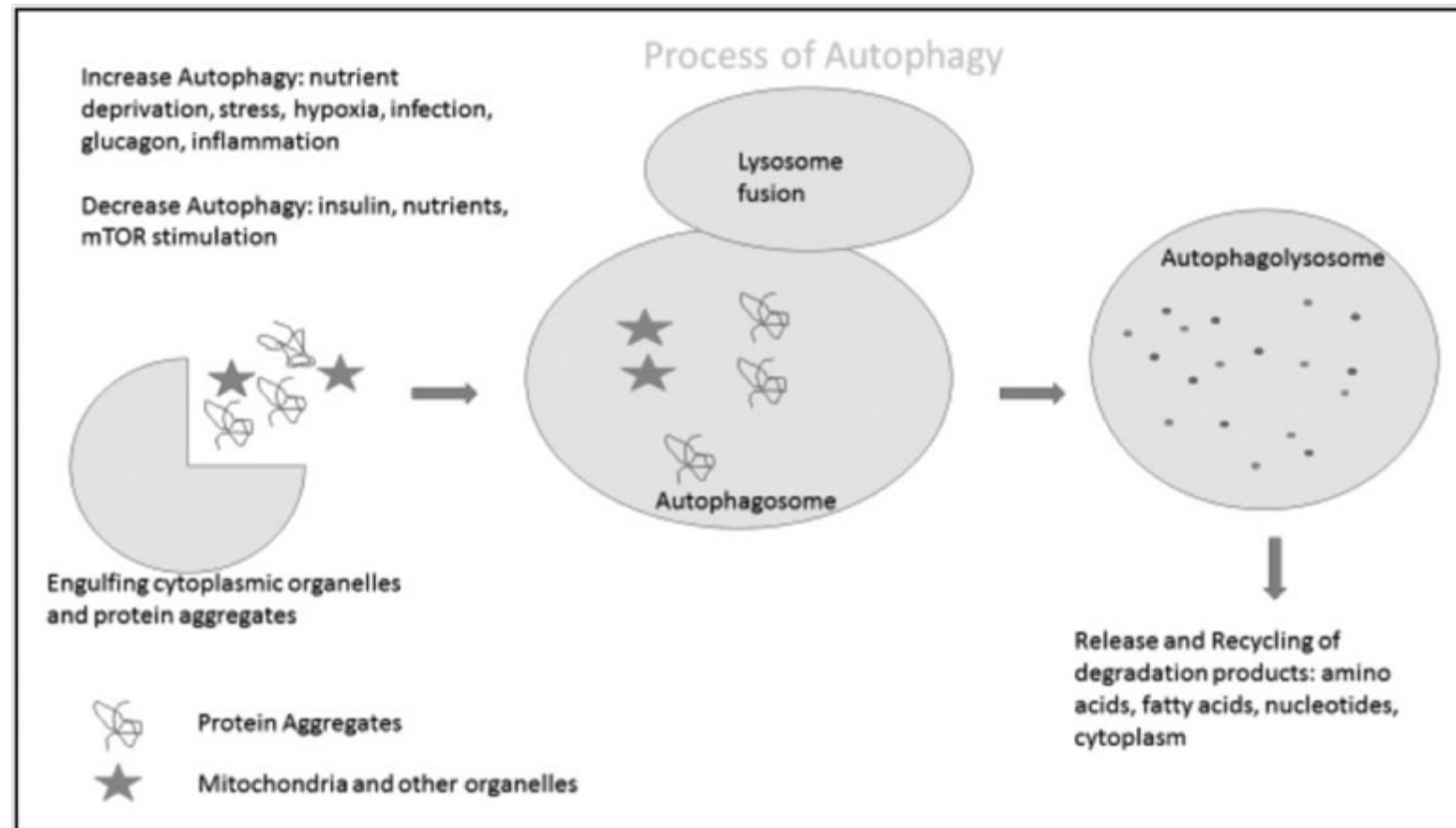
低酸素症、感染症

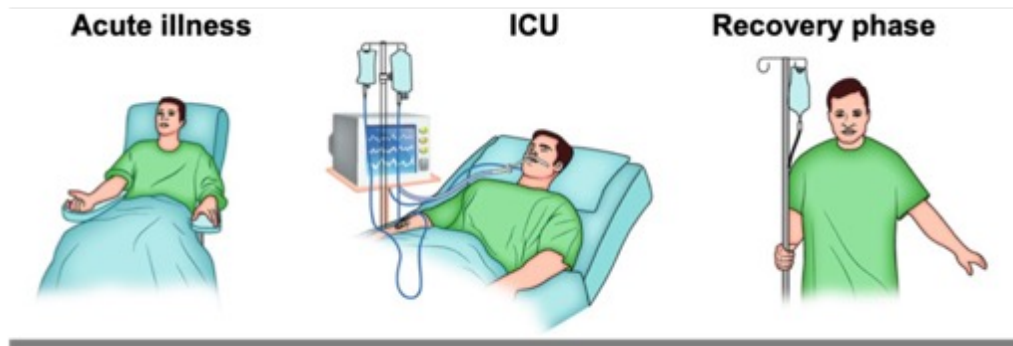
グルカゴン、炎症

オートファジー抑制

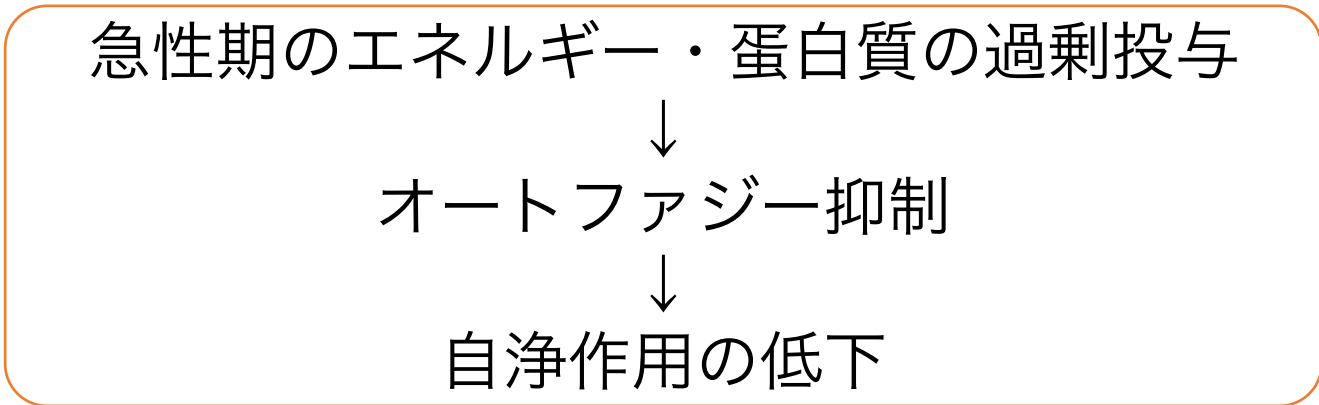
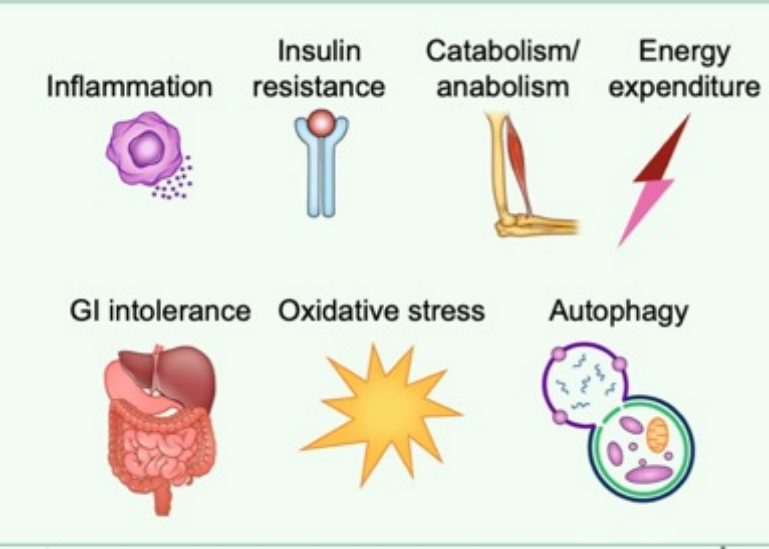
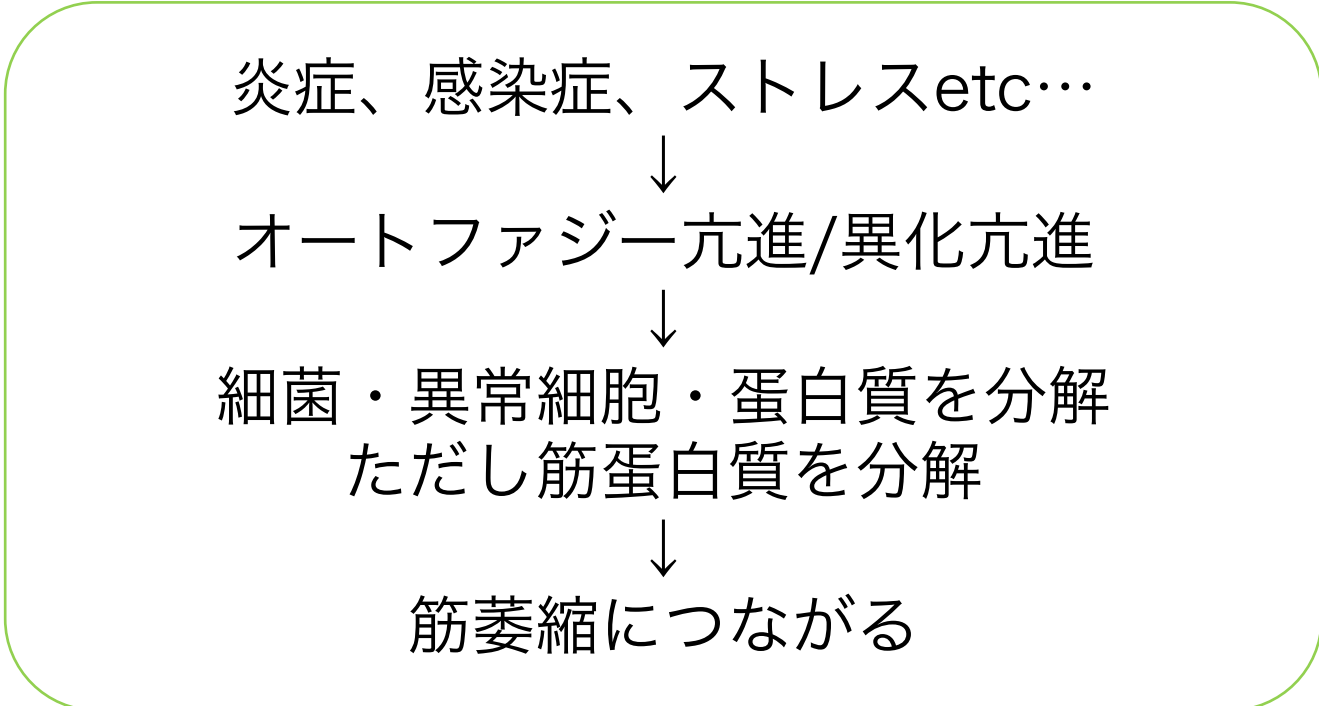
インスリン、栄養投与

mTOR活性化





急性期の重症患者



- Nutritional therapy in the ICU
- Energy and protein amount
 - Macronutrients
 - Micronutrients
 - Antioxidants
 - Route of nutrition

蛋白質と臨床転機

筋肉量の減少を伴う蛋白質・エネルギー欠乏(PEM)に伴い

重症患者の臨床転機が悪くなる

JAMA 2013; 310: 1591-600.

重症患者における蛋白質投与は筋肉量および身体機能を維持し

臨床転機を改善するために重要である

Appl Physiol Nutr Metab 2016; 41: 573-76.

JEPN J Parenter Enteral Nutr 2016; 40: 45-51.

観察研究は重症患者に対して低蛋白と高蛋白のどちらも有益と示唆

Crit Care 2015; 19: 106.

Nutr Clin Pract 2020; 35: 499-505.

現在のガイドライン

ASPEN/SCCM 2022

総論：蛋白質は1.2-2.0g/kg/day必要と予測

腎不全：頻回の血液透析やCRRTを受けている患者は
最大2.5g/kg/dayまでの増量を推奨

肝不全：dry weight or usual weight使用を推奨

Open abdominal：浸出液1Lあたり15-30gの蛋白質追加

熱傷：1.5-2g/kg/dayの蛋白投与

肥満：2-2.5g/kg/day(ideal body weight30-40以上)

ESPEN 2019

総論：1.3g/kg/dayからの蛋白投与を推奨

肥満：尿素窒素喪失量 or 除脂肪体重に合わせる
測定できなければ1.3g/kg(調整体重)/day

現在のガイドライン

日本版重症患者の 栄養療法ガイドライン 2016

総論：エネルギー投与量が目標に達している場合は
1.2-2.0g/kg(実測体重)/dayを推奨

腎代替療法：膜外への蛋白喪失量を勘案した量を投与

高度肥満：BMI30以上の場合は1.2g/(実体重)kg/day

日本版敗血症診療 ガイドライン2020

敗血症患者

急性期に1.0g/kg/day未満の蛋白質
(ペプチド、アミノ酸)を投与することを弱く推奨

1.2g/kg/day以上が良い？

より高蛋白？低蛋白？ 2009年-2018年

	Evidence for a Higher Dose	Evidence for a Lower Dose	Equivocal Evidence
Meta-analysis			高蛋白/低蛋白を比較した5つのRCT： 死亡率に差なし
RCTs	単施設研究： 代替エンドポイント*で良い効果		腎保護試験： アミノ酸1.0g/kg/day AKIの期間に影響なし
observational	観察研究： 早期の高蛋白投与は死亡率,感染症,機能改善に関連 腎保護試験のpost hoc解析： 腎機能正常の患者には利益がある 単施設後ろ向き解析： 初日は<0.8g/kg/day、3日目以降は>1.2g/kg/dayで予後改善 全体としては低蛋白は死亡率が高い	RCTのpost hoc解析と観察研究： 蛋白量の増加は以下に 生存退院期間の延長 死亡率増加、筋肉量増加	
Expert opinion	ASPEN/SCCM： 肥満,熱傷,外傷,腎代替療法を要する腎機能障害で高蛋白推奨 専門家： 高蛋白は安全で効果的	専門家： 最初の1週間は栄養制限もしくは最小限にすることを推奨	

Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study

JEPN J Parenter Enteral Nutr 2016; 40: 45-51.

目標量(1.2g/kg/day)
時期と目標量達成で
予後に関連するか？

【Design】 INS(国際栄養調査)2013のretrospective analysis

【Patient】 ICU入室48時間以内に人工呼吸器管理が開始され3日以上滞在した成人

【Case/Control】

ICU滞在 \geq 4日(n=2828)、ICU滞在 \geq 12日(n=1582)

それぞれ規定された蛋白質量の80%を達成した群と達成しなかった群で解析

【Outcome】

- Primary analysis : 60日死亡率が改善するか
- Secondary analysis : 生存退院までの期間が短縮されるか

Table 2. Mortality Outcomes Relative to Protein and Energy Intake Delivered.

Variable	Patients in ICU ≥ 4 d: 60-Day Mortality, Odds Ratio (95% CI)			Patients in ICU ≥ 12 d: 60-Day Mortality, Odds Ratio (95% CI)		
	Unadjusted	Adjusted ^a	Adjusted	Unadjusted	Adjusted ^a	Adjusted
Protein intake (mean daily delivery $\geq 80\%$ of prescribed vs $< 80\%$)	0.67 (0.52, 0.87)	0.63 (0.47, 0.84)	0.68 ^b (0.50, 0.91)	0.65 (0.45, 0.94)	0.58 (0.38, 0.86)	0.60 ^b (0.39, 0.93)
Energy intake (mean daily delivery $\geq 80\%$ vs $< 80\%$ of prescribed)	0.76 (0.62, 0.94)	0.73 (0.58, 0.91)	0.89 ^c (0.71, 1.12)	0.78 (0.58, 1.04)	0.72 (0.51, 0.997)	0.92 ^c (0.65, 1.30)

CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

^aAdjusted for body mass index (BMI), ICU geographic region, sex, admission type, age, evaluable days in the ICU, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

^bAdjusted for BMI, ICU geographic region, sex, admission type, age, evaluable days in the ICU, APACHE II score, SOFA score, and energy intake.

^cAdjusted for BMI, ICU geographic region, sex, admission type, age, evaluable days in the ICU, and APACHE II score, SOFA score, and protein intake.

Table 3. Time to Discharge Alive Relative to Protein and Energy Intake Delivered.

Variable	Patients in ICU ≥ 4 d: Time to Discharge Alive, Hazard Ratio (95% CI)			Patients in ICU ≥ 12 d: Time to Discharge Alive, Hazard Ratio (95% CI)		
	Unadjusted	Adjusted ^a	Adjusted	Unadjusted	Adjusted ^a	Adjusted
Protein intake (delivery $\geq 80\%$ of prescribed vs $< 80\%$)	0.89 (0.78, 1.02)	0.91 (0.78, 1.06)	1.02 ^b (0.87, 1.19)	1.07 (0.90, 1.29)	1.24 (1.04, 1.49)	1.26 ^b (1.03, 1.54)
Energy intake (delivery $\geq 80\%$ vs $< 80\%$ of prescribed)	0.81 (0.71, 0.94)	0.82 (0.71, 0.96)	0.81 ^c (0.69, 0.96)	0.97 (0.81, 1.16)	1.00 (0.97, 1.04)	0.98 ^c (0.80, 1.20)

CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

^aAdjusted for body mass index (BMI), ICU geographic region, sex, admission type, age, evaluable days in the ICU, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score.

^bAdjusted for BMI, ICU geographic region, sex, admission type, age, evaluable days in the ICU, APACHE II score, SOFA score, and energy intake.

^cAdjusted for BMI, ICU geographic region, sex, admission type, age, evaluable days in the ICU, APACHE II score, SOFA score, and protein intake.

Primary Outcome

60日死亡率は
80%を達成した群で
有意に低い
(≥ 4 Days、 ≥ 12 Days)

Secondary Outcome

生存退院期間は
80%を達成した群で
有意に短い
(≥ 12 Days、adjusted)

Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study

JEPN J Parenter Enteral Nutr 2016; 40: 45-51.

ICUで人工呼吸器管理を受けている重症成人患者

蛋白量1.2g/kg/dayの80%を達成する方が
ICU滞在急性期～長期において死亡率が低い
生存退院期間に関しても関連

Timing of PROTein INTake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study

Critical Nutrition 2019; 38:883-890.

蛋白質投与量とタイミング
どのタイミングと量が
予後が良いか？

【Design】 2011年1月-2015年12月、単施設のretrospective cohort study

【Patient】 ICUに入室し7日以上人工呼吸器管理を行なった455人の成人重症患者

【Case/Control】 ICU入室から7日間の栄養摂取データを収集

蛋白摂取0.8g/kg/day未満、0.8-1.2g/kg/day、1.2g/kg/day以上でグループ分け

【Outcome】

Primary : 6ヶ月死亡率が最も低くなる蛋白質の投与量とタイミング

Secondary : 人工呼吸器管理期間、腎代替療法の必要性、ICU滞在期間と死亡率、
病院滞在期間と死亡率

Feeding parameters.	Total population	Protein intake categories			p-value ^d
Protein intake in g*kg ⁻¹ *day ⁻¹		LOW <0.8	INTERMEDIATE 0.8-1.2	HIGH >1.2	
Time to start feeding, hours, median [IQR]	5.55 [2.8-14.4]	11.7 [4.4-25.8]	5.1 [2.6-11.8]	3.4 [2.1-6.5]	<0.001
Route of feeding (EN vs PN)					0.035
EN, N (%)	362 (79.7)	92 (71.9)	213 (81.0)	57 (90.5)	
PN, N (%)	59 (13.0)	22 (17.2)	32 (12.2)	5 (7.9)	
EN + PN, N (%)	33 (7.3)	14 (10.9)	18 (6.8)	1 (1.6)	
Protein target in g*day ⁻¹ , median [IQR]	115 [102-128]	121 [111-135]	114 [102-125]	109 [95-117]	<0.001
7-day protein intake, g, median [IQR]	535 [423-624]	391 [317-471]	554 [471-641]	639 [577-737]	<0.001
Protein adequacy days 1-3, %, median [IQR]	51 [31-69]	27 [9-39]	55 [40-69]	83 [69-90]	<0.001
Protein intake (g*kg ⁻¹ *day ⁻¹) days 1-3					<0.001
<0.5, N (%)	182 (40.0)	105 (82.0)	77 (29.2)	0 (0)	
0.5-0.8, N (%)	156 (34.3)	19 (14.8)	127 (48.1)	10 (15.9)	
0.8-1.0, N (%)	82 (18.0)	3 (2.3)	52 (19.7)	27 (42.9)	
1.0-1.2, N (%)	28 (6.2)	1 (0.8)	7 (2.7)	20 (31.7)	
>1.2, N (%)	7 (1.5)	0 (0)	1 (0.4)	6 (9.5)	
Protein adequacy days 4-7, %, median [IQR]	88 [72-99]	66 [53-75]	92 [82-99]	103 [98-111]	<0.001
Protein intake (g*kg ⁻¹ *day ⁻¹) days 4-7					<0.001
<0.5, N (%)	12 (2.6)	12 (9.4)	0 (0)	0 (0)	
0.5-0.8, N (%)	28 (6.2)	27 (21.1)	1 (0.4)	0 (0)	
0.8-1.0, N (%)	62 (13.6)	44 (34.4)	18 (6.8)	0 (0)	
1.0-1.2, N (%)	102 (22.4)	39 (30.5)	62 (23.5)	1 (1.6)	
>1.2, N (%)	251 (55.2)	6 (4.7)	183 (69.3)	62 (98.4)	
Caloric target, kcal*day ⁻¹ , median [IQR]	1750 [1492-1957]	1687 [1357-1978]	1768 [1523-1955]	1763 [1618-1886]	0.263
7-day caloric intake, kcal, median [IQR]	10,068 [8179-11,485]	7907 [6229-9903]	10,321 [8723-11,522]	11,617 [10,566-12,5322]	<0.001
Caloric adequacy days 1-3, %, median [IQR]	91.4 [78.3-102.5]	46.4 [25.8-70.1]	70.1 [52.6-88.7]	86.3 [76.4-95.9]	<0.001
<80%, N (%)	297 (65.3)	106 (82.8)	168 (63.6)	23 (36.5)	<0.001
80-110%, N (%)	132 (29.0)	19 (14.8)	76 (28.8)	37 (58.7)	
>110%, N (%)	26 (5.7)	3 (2.3)	20 (7.6)	3 (4.8)	
Caloric adequacy days 4-7, %, median [IQR]	103.9 [93.3-116.2]	94.3 [75.7-116.5]	105.2 [96.6-115.4]	108.8 [101.8-116.7]	<0.001
<80%, N (%)	55 (12.1)	40 (31.3)	14 (5.3)	1 (1.6)	<0.001
80-110%, N (%)	241 (53.0)	49 (38.3)	159 (60.2)	33 (52.4)	
>110%, N (%)	159 (34.9)	39 (30.5)	91 (34.5)	29 (46.0)	
Non nutritional to total caloric intake, %, median [IQR]	5.6 [2.1-11]	9.3 [5.6-22.8]	4.6 [1.8-8.8]	3.3 [1.0-8.0]	<0.001

7日間の蛋白投与量g :
 <0.8g/kg/day→391g
 0.8-1.2g/kg/day→554g
 >1.2g/kg/day→639g

カロリーターゲットkcal
 (遵守率days1-3,days4-7%) :
 <0.8g/kg/day→1687kcal/day(46.4,94.3%)
 0.8-1.2g/kg/day→1768kcal/day(70.1,105.2%)
 >1.2g/kg/day→1763kcal/day(86.3,108.8%)

Cox Proportional Hazard Model Analysis: Average protein intake during day 1-3 and day 4-7 and 6-month mortality comparing protein intake categories.

Average protein intake	N	B	Hazard Ratio	95% CI	p-value
Days 1-3					0.019
<0.8 g*kg ⁻¹ *day ⁻¹	338	Reference			
>0.8 g*kg ⁻¹ *day ⁻¹	117	0.208	1.231	1.040-1.457	0.016
Days 4-7					0.008
<0.8 g*kg ⁻¹ *day ⁻¹	40	0.473	1.605	1.178-2.186	0.003
0.8-1.2 g*kg ⁻¹ *day ⁻¹	164	-0.335	0.716	0.558-0.917	0.008
>1.2 g*kg ⁻¹ *day ⁻¹	251	Reference			

N = number of patients included in analysis, B = parameter estimate, 95% CI = 95% confidence interval, g*kg⁻¹*day⁻¹ = gram per kilogram uncorrected bodyweight per day.

ICU入院1-3日目と4-7日目で分析
 1-3日目 : <0.8g/kg/day
 4-7日目 : 0.8-1.2g/kg/day(HR0.716)

6ヶ月死亡率の減少と関連

Timing of PROTein INtake and clinical outcomes of adult critically ill patients on prolonged mechanical VENTilation: The PROTINVENT retrospective study

Critical Nutrition 2019; 38:883-890.

蛋白質と6ヶ月死亡率の時間的な関連性を報告

1-2日目 <0.8g/kg/day、3-5日目 0.8-1.2g/kg/day、5日目以降 1.2g/kg/day
が
最も長期予後が良かった

<0.8g/kg/dayが最も予後不良

エネルギー投与量は調整されていない→急性期のoverfeedingが影響した可能性

ここまでのまとめ

観察研究では

<1.0g/kg/dayより>1.2g/kg/dayで

死亡率を改善させる傾向？

Over feedingやタイミングの影響も考慮される



RCTでは死亡率などはどうか？

Hyperproteic hypocaloric enteral nutrition in the critically ill patient: A randomized controlled clinical trial

Indian J Crit Care Med. 2013; 17: 343-349.

高蛋白、低カロリー
VS
通常経腸栄養

【Design】 2011年8月-2012年7月、コロンビアの単施設、double-blind、RCT

【Patient】 96時間以上経腸栄養を要する18歳以上のICU患者80人

【Intervention/Control】

Intervention : 15kcal/kg/day + 1.7g/kg/day以上の蛋白質(40人)

Control : 25kcal/kg/day + エネルギー量の20%の蛋白質(40人)

(実際には12kcal/day + 1.4g/kg/day vs 14kcal/kg/day + 0.76g/kg/day)

【Outcome】

Primary : 48時間のSOFA scoreの改善

Secondary : ICU滞在期間、呼吸器管理期間、高血糖イベント、インスリン使用量

Table 4. Primary outcome (delta SOFA) and all secondary outcomes of the study

	Hyperproteic group (n=40)	Control group (n=40)	P value*
Primary outcome			
Delta SOFA at 48 hours	1.7 (1.9)	0.7 (2.8)	0.04**
Secondary outcomes			
SOFA score at baseline (SD)	7.5 (2.9)	6.7 (2.5)	0.17
SOFA score at 48 hours (SD)	5.7 (2.6)	6.1 (3.2)	0.40
SOFA score at 96 hours	4.9 (3.1)	5.9 (3.3)	0.16
Patients that achieved a delta SOFA of 2 or more (%)	21 (53)	8 (20)	0.0004
Insulin requirements, mean IU (SD)	10.4 (17.8)	14.0 (22.1)	0.44
Hyperglycemic events per day, mean (SD)	1.0 (1.3)	1.7 (2.5)	0.017
ICU length of stay, days, mean (SD)	9.5 (5.5)	10.4 (5.0)	0.42
Ventilator requirement, days, mean (SD)	8.5 (4.6)	9.7 (4.9)	0.26

*Two-tailed t test unless otherwise indicated, **one-tailed t test. SOFA: Sequential organ failure assessment; SD: Standard deviation; ICU: Intensive care unit

Primary outcome

介入群で Δ SOFAが有意に高い

Secondary outcome

ICU滞在期間、呼吸器管理期間、

インスリン必要量は有意差なし

高血糖は介入群で有意に少ない

低エネルギーかつ十分な蛋白量投与で臓器障害を減らすかもしれない

The Effect of IV Amino Acid Supplementation on Mortality in ICU Patients May Be Dependent on Kidney Function: Post Hoc Subgroup Analyses of a Multicenter Randomized Trial

Crit Care Med 2018 ; 46(8):1293-1301 .

蛋白量2.0g/kg/day
達成すると
予後が良くなるか？
腎機能への影響は？

【Design】 2010年12月-2013年2月、2カ国の16病院のICU

多施設共同第二相ランダム化臨床試験のpost hoc サブグループ解析

【Patient】 2日以上ICUに滞在することが予想される重症成人474人

【Case/Control】 腎障害があるか、AKI進行のリスク、両者の組みあわせで解析
蛋白質量 2.0g/kg/dayを達成するよう最大100gのアミノ酸を静脈内投与(329人)
標準栄養ケア(臨床医による)群(235人)

(実際には約1.8g/kg/day vs 0.8g/kg/day)

【Outcome】 Primary outcome : 90日死亡率

TABLE 1. Complete Results of Subgroup Analysis, Day 90 Mortality

Day 90 Mortality	Standard Care	Amino Acid Supplement ^a	Interaction Relative Risk (95% CI)	Interaction <i>p</i> ^b
Baseline kidney dysfunction				
Present, % (<i>n/N</i>)	20.7% (6/29)	31.8% (14/44)	2.60 (0.79–8.81)	0.12
Not present, % (<i>n/N</i>)	19.9% (41/206)	14.6% (28/192) ^a		
At risk of progression to AKI				
Present, % (<i>n/N</i>)	17.1% (6/35)	35.1% (13/37)	3.95 (1.16–13.57)	0.033
Not present, % (<i>n/N</i>)	20.5% (41/200)	14.6% (29/199) ^a		
Either kidney dysfunction or at risk of progression to AKI				
Present, % (<i>n/N</i>)	15.2% (7/46)	28.3% (17/60)	3.57 (1.16–11.0)	0.026
Not present, % (<i>n/N</i>)	21.2% (40/189)	14.2% (25/176) ^a		

AKI = acute kidney injury.
^aOne patient withdrew consent for day 90 interview, and two patients could not be contacted (lost to follow-up). These patients were considered "missing at random" for day 90 mortality analysis.
^b*p* value from treatment × subgroup interaction term obtained from logistic regression model that also controlled for treatment and subgroup main effects.

Subgroup *with* baseline kidney dysfunction *or* baseline risk of progression of AKI

	46 patients	60 patients		
Deaths before study day 90, % (<i>n/N</i>)	15.2% (7/46)	28.3% (17/60)	-0.6% ^b (-16.2 to 15.2)	0.945 ^d
ICU stay (d), mean (95% CI)	11.0 (9.5–12.7)	12.0 (10.4–13.8)	0.96 d (-2.05 to 4.99)	0.57
ICU discharge mortality, % (<i>n/N</i>)	13.0% (6/46)	16.7% (10/60)	3.6% (-15.6 to 22.6)	0.79 ^c
Hospital stay (d), mean (95% CI)	28.8 (25.2–32.9)	28.2 (24.7–32.3)	0.6 d (-7.2 to 8.1)	0.90
Hospital discharge mortality, % (<i>n/N</i>)	13.0% (6/46)	26.7% (16/60)	13.6% (-5.7 to 32.0)	0.097 ^c
RAND-36 general health, mean (sd) (<i>n/N</i> responses available for analysis)	50.0 (27.6) (37/39)	54.1 (28.8) (43/43)	4.0 (-8.5 to 16.7)	0.52
ECOG performance status, mean (sd) (<i>n/N</i> responses available for analysis)	1.18 (1.0) (38/39)	1.16 (1.1) (43/43)	-0.02 (-0.47 to 0.44)	0.92
RAND-36 physical function, mean (sd) (<i>n/N</i> responses available for analysis)	55.8 (33.7) (38/39)	52.4 (41.8) (43/43)	-3.4 (-18.5 to 11.7)	0.66
Survivors requiring RRT at day 90, % (<i>n/N</i>)	0% (0/38)	0% (0/43)	0.0	1.00 ^d

Primary outcome
 Baseに腎機能障害があるかないか
 →両群で死亡率有意差なし

AKIの進行リスクがあるかないか
 →リスクがないアミノ酸群で低い

腎機能障害 or AKI進行リスクあり
 →両者がいないアミノ酸群で低い

**ベースラインの腎機能障害あり
 もしくはAKI進行リスクあり**
 90日死亡率含め、どのoutcomeも
 アミノ酸投与で有意差なし

腎機能障害やAKIリスクがない群では1.8g/kg/dayが死亡率が低い

Very high intact-protein formula successfully provides protein intake according to nutritional recommendations in overweight critically ill patients: a double-blind randomized trial

Crit Care 2018; 22(1): 156.

高濃度蛋白製剤と
通常の蛋白製剤

【Design】 2016年3月-2017年2月、ヨーロッパの多施設、double-blind、RCT

【Patient】 ICUで人工呼吸器管理を受けたBMI \geq 25kg/m²の肥満成人患者44人

【Intervention/Control】

Intervention：VHPF群→蛋白量8g/100kcal(エネルギー量の32%)(22人)

Control：SHPF群→蛋白量5g/100kcal(エネルギー量の20%)(22人)

【Outcome】

Primary：介入から5日目の蛋白摂取量

Secondary：各日のエネルギーと蛋白質量、目標(25kcal/kg/day, 1.5g/kg/day)

に対する割合、介入開始10日目と全体の摂取量、死亡率、ICU滞在期間など

		SHPF (N = 22)	VHPF (N = 22)	p-value ¹
g/kg actual body weight	Mean (SD)	0.68 (0.47)	1.32 (0.80)	
	Median (Q1-Q3)	0.6 (0.3-1.2)	1.6 (0.4-2.0)	
	LS mean (95% CI)	0.76 (0.49, 1.03)	1.49 (1.21, 1.78)	<0.001
g/kg ideal body weight ²	Mean (SD)	0.72 (0.47)	1.37 (0.82)	
	Median (Q1-Q3)	0.6 (0.3-1.2)	1.9 (0.5-2.0)	
	LS mean (95% CI)	0.80 (0.52, 1.07)	1.54 (1.26, 1.83)	<0.001

Primary outcome
 実体重でも理想体重でも蛋白量は
 VHPF群が約1.5g/kg/day
 SHPF群が約0.8g/kg/day

エネルギー投与量は
 VHPF群16.6kcal/kg/day
 SHPF群 14.4kcal/kg/day

Clinical outcome parameters

Mortality rate

Total 28 days	n (%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	0.560 ^e
Total 42 days	n (%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	0.886 ^e
Hospital	n (%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	0.638 ^c
ICU	n (%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	0.637 ^c
Duration of ICU stay (day)	mean (SD)	18.3 (12.7)	18.4 (13.4)	0.913 ^f
	95% CI	12.7-23.9	12.4-24.3	
Duration of hospital stay (day)	Mean (SD)	28.2 (13.2)	28.5 (13.3)	0.955 ^f
	95% CI	22.4-34.1	22.5-34.4	
Duration of first ventilation period (day)	Mean (SD)	7.4 (5.4)	10.0 (8.7)	0.234 ^f
	95% CI	5.0-9.8	6.1-13.9	
SOFA scores				
Screening	median [IQR]	9 [7-11]	10 [9-11]	0.514 ^g
Day 5	Median [IQR]	6 [4-8]	6 [3-8]	0.647 ^g
Day 10	Median [IQR]	5 [4-9]	4 [1-7]	0.432 ^g
End of study	Median [IQR]	2 [1-3]	2 [1-3]	0.608 ^g
Day 28	Median [IQR]	1 [0-2]	3 [2-3]	0.446 ^g

Clinical outcome

死亡率、ICU/病院滞在期間、
 人工呼吸器管理期間、SOFA score

有意差なし

ここまでのまとめ

> 1.2g/kg/dayの蛋白質投与で

死亡率に差がある、ない

どちらも報告あり



機能面での影響はどうか？

Protein Requirements in the Critically Ill: A Randomized Controlled Trial Using Parenteral Nutrition

J Parenter Enteral Nutr. 2016; 40: 795-805.

【Design】 2013-2014年、単施設、double-blind、RCT

【Patient】 経静脈栄養を要する16歳以上のICU患者119人

【Intervention/Control】

Intervention：経静脈的に1.2g/kg/dayの蛋白投与(60人)

Control：経静脈的に0.8g/kg/dayの蛋白投与(59人)
(実際には1.1g/kg/day vs 0.9g/kg/day)

経静脈的に1.2g/kg/dayと
0.8g/kg/day投与
どちらが良いか？

【Outcome】

Primary：ICU退室時の握力

Secondary：7日目の握力、超音波で筋肉の厚み、死亡率、ICU滞在期間等

Table 4. Intention-to-Treat Analysis Comparing Outcomes (0.8 g/kg vs 1.2 g/kg Amino Acids).

Outcome Measures	0.8 g/kg Amino Acids (n = 60)	1.2 g/kg Amino Acids (n = 59)	P Value Between Groups
Handgrip strength on discharge from ICU, mean (SD), kg	15.8 (10.3)	18.5 (10.4)	.054
% Expected value	45	51	
Handgrip strength at study day 7, mean (SD), kg	18.5 (11.8)	22.1 (10.1)	.025*
% Expected value	52	62	
Nitrogen balance at study day 3, mean (SD), g/d	-5.6 (1.8)	-0.5 (3.1)	<.0001***
Nitrogen balance at study day 7, mean (SD), g/d	-4.7 (2.4)	-4.9 (7.9)	.92
Fatigue score at study day 7, mean (SD)	6.2 (2.2)	5.4 (2.2)	.045*
Sum of 3 muscle sites on ultrasound at study day 7, mean (SD), cm	7.9 (1.1)	8.4 (1.0)	.02*
Forearm muscle thickness on ultrasound at study day 7, mean (SD), cm	2.8 (0.4)	3.2 (0.4)	<.0001***
Biceps muscle thickness on ultrasound at study day 7, mean (SD), cm	2.4 (0.4)	2.5 (0.6)	.21
Thigh muscle area on ultrasound at study day 7, mean (SD), cm ²	5.8 (1.9)	6.8 (2.1)	.02*
Leg circumference at study day 7, mean (SD), cm	35.9 (4.4)	35.9 (4.3)	.98
ICU length of stay, median (Q1–Q3), d	6.0 (3.8–10.0)	5.0 (3.0–8.0)	.16
Hospital length of stay, median (Q1–Q3), d	27.5 (18.8–55.8)	25.0 (16.8–41.3)	.41
Dialysis days, median (Q1–Q3)	6.0 (5.3–7.0)	7.0 (2.0–8.8)	.87
Ventilator days, median (Q1–Q3)	2.0 (1.0–5.0)	2.0 (1.0–3.0)	.22
ICU mortality, No. (%)	6 (10)	8 (14)	.55
Hospital mortality, No. (%)	9 (15)	12 (20)	.47
6-month mortality, No. (%)	9 (15)	15 (25)	.17

ICU, intensive care unit; Q1, quartile 1; Q3, quartile 3; SD, standard deviation.

P* < .05. *P* < .01. ****P* < .001.

Primary outcome

ICU退室時の握力に有意差なし

その他のoutcome

7日目の握力、筋肉の厚み、
疲労度、3日目の窒素バランス
→1.2g/kg/dayで有意差あり

ICU滞在期間、死亡率、透析

→有意差なし

死亡率やICU滞在期間などには有意差なし、筋肉の厚みには有効？

Randomized Control Trials

High protein versus medium protein delivery under equal total energy delivery in critical care: A randomized controlled trial

Crit Nutr 2021; 40(3) :796-803.

【Design】 2018年8月-2019年9月、単施設、non-blinded RCT

【Patient】 ICUに入室し、経腸栄養可能な、下腿損傷がない重症成人382人

【Intervention/Control】

2021/11/16 JC

High protein(1.8g/kg/day→1.5g/kg/day)

medium protein(0.9g/kg/day→0.8g/kg/day)

10日目までプロトコール介入、施行期間中(2019年4-9月)はEMSを使用しリハビリ

【Outcome】

Primary : 10日目までの大腿四頭筋体積の変化率(%)

Secondary : ADL score、QOL score、28日生存率、ICU入室期間など

Group	High protein	Medium protein	p value
n	60	57	
Femoral muscle volume loss %	12.9 ± 8.5	16.9 ± 7.0	0.0059*
FSS-ICU at ICU discharge	15.5 (3, 30.75)	18 (2.5, 35)	0.47
Barthel Index at hospital discharge	62.5 (0, 91.25)	12.5 (0, 93.75)	0.33
EQ-5D at hospital discharge	8 (5, 14.5)	8 (5, 14)	0.89
28 days survival rate	90.0%	89.5%	0.93
ICU stay (days)	7 (5, 12)	9 (6, 13)	0.25
Hospital stay (days)	26.5 (18, 58)	45.5 (18.25, 75.75)	0.29
Mechanical ventilation (days)	5 (2, 6.5)	5.5 (3, 9)	0.11
Insulin dose (U)/3 days	0 (0, 19.5)	0 (0, 20)	0.45
Insulin dose (U)/5 days	0 (0, 52)	0 (0, 46.5)	0.48
Insulin dose (U)/10 days	0 (0, 96)	0 (0, 68.5)	0.39
Duration of liquid enteral nutrition (days)	8 (5, 9)	8 (5, 9)	0.44
Oral intake restart (days from admission)	6 (4, 8)	6 (4, 8)	0.56
Enteral nutrition failure	3 (5.1%)	4 (7.0%)	0.66
Vomiting events	4 (6.7%)	6 (10.5%)	0.45
Diarrhea events	14 (23.3%)	19 (33.3%)	0.23
Gastric residual volume	0 (0, 7.5)	5 (0, 28.5)	0.032*
PIICS criteria on day 10	7 (11.7%)	15 (26.3%)	0.041*
Nosocomial pneumonia	21 (35.6%)	29 (50.9%)	0.096
Laboratory findings on day 10			
Albumin (g/dl)	2.7 ± 0.6	2.6 ± 0.6	0.30
Prealbumin (mg/dl)	16.5 ± 7.2	15.6 ± 7.2	0.52
Lymphocyte counts (/μl)	1324.6 ± 857.4	984.9 ± 728.6	0.029*
C reactive protein (mg/dl)	2.7 (1.2, 6.7)	3.5 (1.8, 6.7)	0.31
Phosphate (mg/dl)	3.3 ± 0.6	3.6 ± 1.6	0.20
Blood urea nitrogen (mg/dl)	28.5 (16.5, 44.3)	24.9 (18.1, 36.4)	0.43
Creatinine (mg/dl)	0.8 (0.6, 1.0)	0.8 (0.6, 1.0)	0.90

Baselines and outcomes with/without EMS protocol.

EMS	With EMS			Without EMS		
	High protein	Medium protein	p value	High protein	Medium protein	p value
n	35	26		25	31	
Age	70.2 ± 13.7	66.0 ± 115.5	0.27	65.6 ± 15.1	69.4 ± 14.5	0.35
Sex (male)	21 (60%)	19 (73.1%)	0.29	14 (56%)	119 (61.3%)	0.69
Body weight	53.2 ± 8.8	52.1 ± 11.9	0.71	53.1 ± 10.3	55.5 ± 10.4	0.39
Body mass index	21.3 ± 3.0	20.9 ± 4.8	0.75	21.3 ± 4.1	22.2 ± 4.2	0.36
SOFA	6.7 ± 3.3	6.9 ± 3.4	0.78	6.8 ± 2.8	7.2 ± 3.7	0.72
APACHE II	19.1 ± 7.5	17.7 ± 5.6	0.41	17.8 ± 9.1	18.6 ± 6.4	0.68
Femoral muscle volume loss %	11.7 ± 8.3	16.3 ± 6.1	0.022*	14.4 ± 8.8	17.5 ± 7.7	0.18
FSS-ICU at ICU discharge	19.5 (4.75, 33)	25 (5, 35)	0.30	10.5 (1, 30)	5 (1, 35)	0.89
Barthel Index at hospital discharge	67.5 (2.5, 98.75)	75 (5, 100)	0.67	47.5 (0, 85)	0 (0, 50)	0.19
EQ-5D at hospital discharge	8 (5, 11)	7 (5, 11)	0.96	15.5 (8.25, 24.25)	10 (6.5, 18.5)	0.45
28 day survival rate %	88.6%	96.2%	0.29	92%	83.9%	0.36
ICU stay (days)	8 (5, 14)	7 (6, 11.25)	0.75	6.5 (4.25, 9)	10 (5, 13)	0.016*
Hospital stay (days)	33 (17, 58)	34 (18, 82)	0.38	25 (18, 64.5)	47 (18, 75)	0.46
Mechanical ventilation (days)	5 (2, 6)	5 (3, 8)	0.44	4.5 (2, 7.25)	6 (3, 9.5)	0.11
PIICS on day 10	4 (11.4%)	7 (26.9%)	0.12	3 (12.0%)	8 (25.8%)	0.19

high protein群の方が
 大腿四頭筋の変化率は少ない
 PIICS、リンパ球数も良い結果
 他の項目は有意差なし

EMSを使用した場合に
 大腿四頭筋の筋肉量低下が
 有意に少ない

筋肉量の維持には
 1.8g/kg/dayが
 有益かもしれない
 →予後への影響は不明

ここまでのまとめ

RCTでは

**>1.2g/kg/dayで死亡率や入院日数を
改善させるかははっきりしない**

筋肉量や機能的アウトカムは良い影響を与えるかもしれない



Meta-analysis

The effect of higher versus lower protein delivery in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Crit Care 2021; 25: 260.

高蛋白と低蛋白
Meta-analysis

- 2021年4月1日までのRCTのメタアナリシス
- 18歳以上の重症成人患者を対象に、エネルギーは同等で高蛋白と低蛋白を比較しているもの
- 臨床的または患者中心のアウトカム、もしくはその両方を報告
- MEDLINE、Embase、CENTRAL、CINAHLで検索
- 検索用語
"critical illness" "critical care" "intensive care unit" "proteins" "amino acids" "peptides"
- 言語制限なし
- 過去のシステマティックレビューの参考文献リストや個人ファイルも検索

The effect of higher versus lower protein delivery in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Crit Care 2021; 25: 260.

- 19論文、1731人の患者(サンプルサイズ範囲：14-474人)
- Canadian Critical Care Nutrition score(0-14で評価、高いほど良い)は中央値8
- 3論文のみバイアスのリスクが低かった
- 体重ベースの栄養投与を報告した11論文

high protein : 1.31 (SD 0.48) g/kg/day

low protein : 0.9 (SD 0.3) g/kg/day

両群の栄養投与量は19.9 (SD 6.9) kcal/kg/day

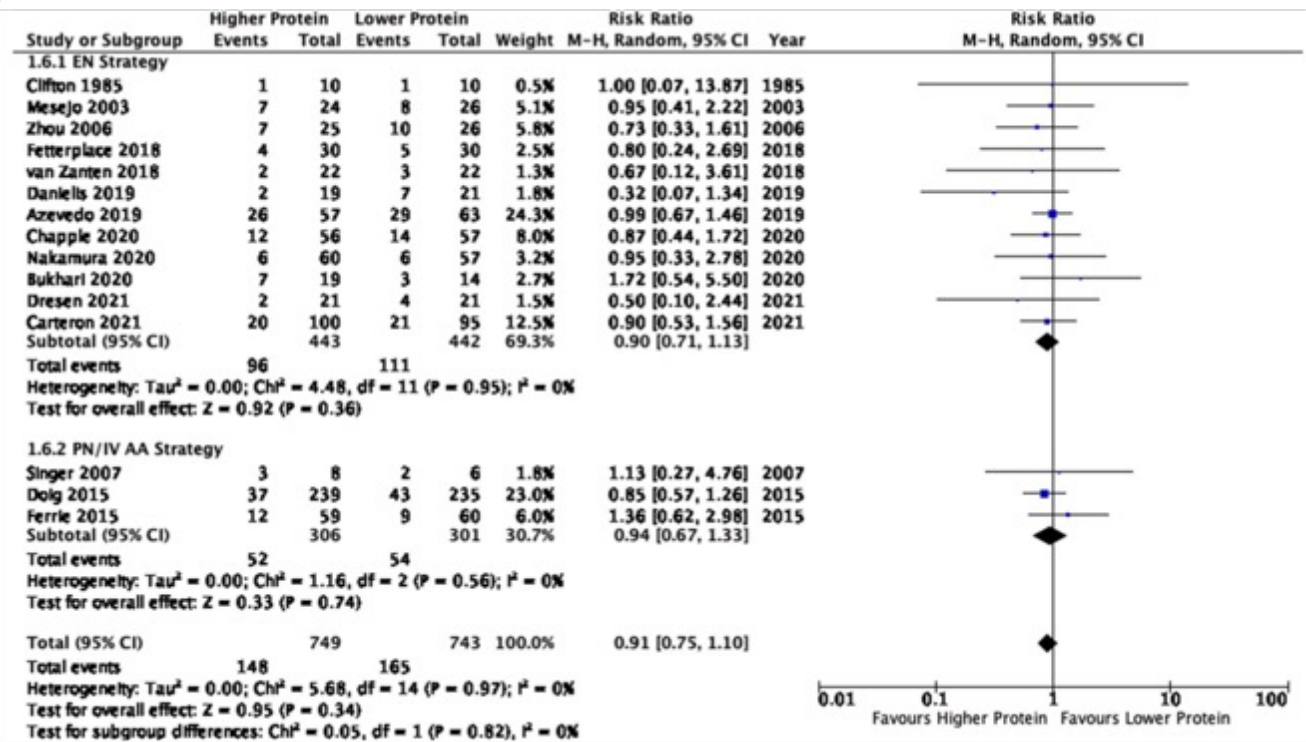


Fig. 1 Overall mortality

死亡率
有意差なし
 リスク比 0.91 95%CI 0.75-1,10
 P=0.34

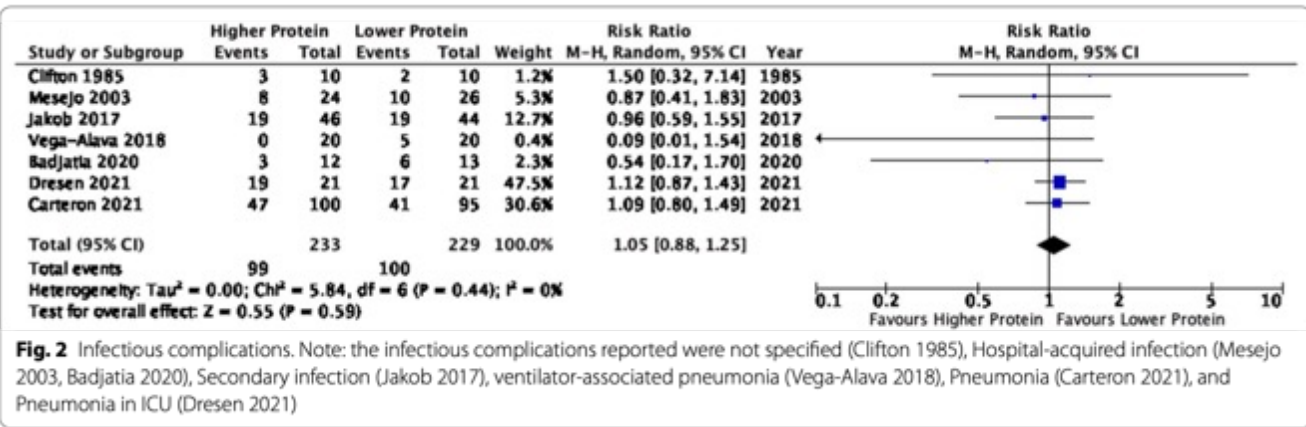


Fig. 2 Infectious complications. Note: the infectious complications reported were not specified (Clifton 1985), Hospital-acquired infection (Mesejo 2003, Badjatia 2020), Secondary infection (Jakob 2017), ventilator-associated pneumonia (Vega-Alava 2018), Pneumonia (Carteron 2021), and Pneumonia in ICU (Dresen 2021)

感染合併症
人工呼吸器管理期間
有意差なし
 ICU滞在期間,入院期間も
 有意差なし

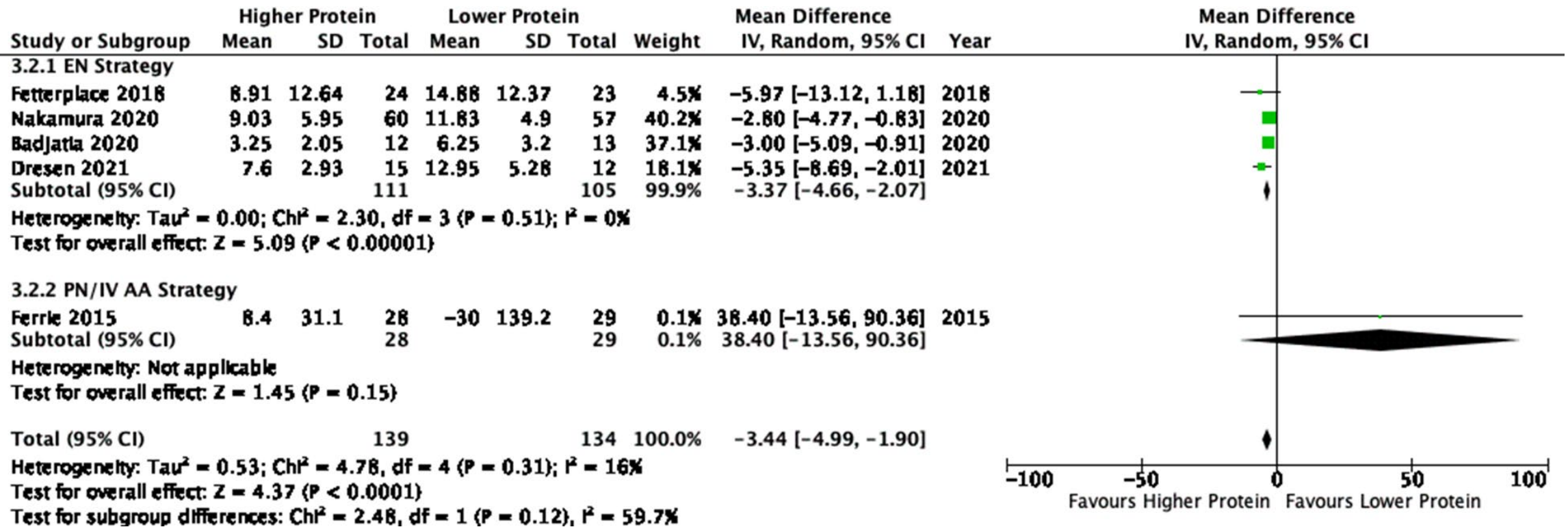


Fig. 5 Percentage of muscle change per week

筋肉量の変化率

蛋白質投与量がより多い方が、より少ない方と比べて**筋肉量減少を抑制**
 (MD -3.44% per week, 95%CI -4.99 to -1.90, $P < 0.0001$; $I^2 = 16\%$)

Background まとめ

**重症成人患者においては各種ガイドラインは
1.2g/kg/day以上の蛋白投与を推奨**



**これまでの論文の範囲では蛋白量1.2g/kg/dayの方が
生命予後に対する影響は明確ではないが
機能面で良い影響をもたらすかもしれない**



**1.2g/kg/dayより多い量で、どの程度の高蛋白質投与が
患者の予後に影響を与えるかどうかはわからない**

本日の論文

より多い蛋白量と
比較してみよう！

The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (EFFORT Protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial

Daren K Heyland, Jayshil Patel, Charlene Compher, Todd W Rice, Danielle E Bear, Zheng-Yii Lee, Victoria C González, Kevin O'Reilly, Racquel Regala, Courtney Wedemire, Miguel Ibarra-Estrada, Christian Stoppe, Luis Ortiz-Reyes, Xuran Jiang, Andrew G Day, on behalf of the EFFORT Protein Trial team

PICO

P	48時間以上の人工呼吸器管理が予想される 栄養リスクが一つ以上ある18歳以上の成人
I	2.2g/kg/day以上の蛋白量 (high-dose protein group)
C	1.2g/kg/day以下の蛋白量 (usual-dose protein group)
O	Time-to-discharge-alive

Method Study design

大規模国際、医師主導、実臨床、レジストリベース
単盲検無作為化試験

16カ国、85のICUが参加

2018年1月～2021年12月：約4年間

カナダのQueen's Universityの倫理委員会と米国テネシー州
のVanderbilt Universityの中央研究審査会でプロトコル承認

Method Patients

Inclusion criteria

- ICU入室から96時間以内の18歳以上の成人
- スクリーニングから48時間以上の呼吸器管理
- 以下の栄養リスクが1つ以上ある
 1. BMI $\leq 25\text{kg/m}^2$ or $\geq 35\text{kg/m}^2$
 2. 中等度～重度の栄養障害(施設基準による)
 3. Clinical Frailty Scale 5以上の虚弱
 4. SARC-F Score 4以上のサルコペニア
 5. スクリーニングから呼吸器管理が4日以上

Exclusion criteria

- スクリーニング前に96時間以上の呼吸器管理
- 7日以内に死亡 or 生命維持治療の中止が想定
- 妊娠中
- 臨床担当医が高蛋白 or 低蛋白が必要と判断
- 経静脈栄養のみの患者で、高蛋白投与量の目標に達する製剤がない場合

Method Patients

CLINICAL FRAILTY SCALE - JAPANESE

臨床虚弱尺度

								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<p>非常に健常である</p> <p>頑健、活動的、精神的、意欲的な人々である。これらの人々は通常、定期的に運動を行っている。同年代の中では、最も健常である。</p>	<p>健常</p> <p>活動性の疾患の症状はないものの、カテゴリー1ほど健常ではない。季節等によっては運動をしたり非常に活発だったりする。</p>	<p>健康管理されている</p> <p>時に症状を訴えることがあっても、医学的な問題はよく管理されている。日常生活での歩行以上の運動を普段は行わない。</p>	<p>ごく軽度の虚弱</p> <p>自立からの移行の初期段階である。日常生活で介護は必要ないが、症状により活動性が制限される。よく「動作が鈍くなった」とか、日中から疲れていると訴える。</p>	<p>軽度の虚弱</p> <p>これらの人々は、動作が明らかに鈍くなり、高度なIADL(手段的日常生活活動)(金銭管理、交通機関の利用、重い家事)では介助が必要となる。軽度の虚弱のために、買い物や1人で外出すること、食事の準備、服薬管理が徐々に障害され、軽い家事もできなくなり始めるのが特徴である。</p>	<p>中等度の虚弱</p> <p>屋外でのすべての活動や家事では介護が必要である。屋内でも階段で問題が生じ、入浴では介護が必要である。着替えにもわずかな介助(声掛け、見守り)が必要となることがある。</p>	<p>重度の虚弱</p> <p>どのような原因であれ(身体的あるいは知的な)、身の回りのケアについて完全に要介護状態である。そのような状態であっても、状態は安定しており(6カ月以内で)死亡するリスクは高くない。</p>	<p>非常に重度の虚弱</p> <p>完全に要介護状態であり、人生の最終段階が近づいている。典型的には、軽度な疾患からさえ回復できない可能性がある。</p>	<p>人生の最終段階</p> <p>死期が近づいている。高度の虚弱に見えなくても、余命が6カ月未満であればこのカテゴリーに入る(人生の最終段階にあっても多くの人は死の間際まで運動ができる)。</p>

Method Patients

表1 SARC-F 日本語版

質問	点数
4.5 kg くらいのもを持ち上げたり運んだりするのはどのくらいむずかしいですか？	まったくむずかしくない=0 いくらかむずかしい=1 とてもむずかしい, または, できない=2
部屋の中を歩くことはどのくらいむずかしいですか？	まったくむずかしくない=0 いくらかむずかしい=1 とてもむずかしい, 杖などが必要, または, できない=2
ベッドや椅子から立ち上がることはどのくらいむずかしいですか？	まったくむずかしくない=0 いくらかむずかしい=1 とてもむずかしい, または, 介助が必要=2
10 段くらいの階段をのぼることはどのくらいむずかしいですか？	まったくむずかしくない=0 いくらかむずかしい=1 とてもむずかしい, または, できない=2
過去 1 年間に何回程度転びましたか？	まったくない=0 1-3 回=1 4 回以上=2

Method Randomization

2,4,8のランダムサイズの置換ブロック法

統計学者が準備したコンピューターによる無作為化表を使用

患者を1:1の比率でランダムに振り分け

24時間アクセス可能な安全なウェブベースの無作為化システム

担当医は処方と蛋白投与に関わっていたため盲検化できず

Method Procedures

ICU入室または人工呼吸器管理開始後96時間以内にランダム化

ランダム化後出来るだけ早く割り当てられた蛋白量で投与

high-dose group:2.2g/kg/day以上

usual-dose group:1.2g/kg/day 以下(ASPEN guideline準拠)

ICU入室前のdry weightを使用

→BMI \geq 30kg/m²の患者は理想体重を使用

総エネルギー投与量は規定せず

→ overfeedingを避ける(ASPEN/SCCM guideline使用を推奨)

→ASPEN/SCCMでは12-25kcal/kg/day(day1-day7)を推奨

Method Procedures

蛋白投与法は地域の標準治療に従う

経腸、経静脈、アミノ酸の経静脈投与、蛋白質サプリメント

どちらのグループも80%の投与量を到達するよう推奨

→上記の組み合わせは臨床医に委ねる

蛋白投与は最長28日間、死亡、完全に経口栄養に移行まで介入

28日以内にICUに再入院した経腸 or 経静脈栄養を要する患者

→前回割り当てられた投与量を継続

Method Outcome

Primary outcome : 60日死亡率→Time-to-discharge-alive

Secondary outcome : Time-to-discharge-alive→60日死亡率

Tertiary outcome :

栄養の適切さ、院内死亡率、ICUと病院への再入院、
人工呼吸器管理期間、ICUと病院の滞在期間

エネルギー投与量→ICU入室後12日間評価

蛋白量→ランダム化後28日間評価

全アウトカム→入院中最大60日間評価

Method sample size

*当初は4000人の患者登録を見込んでいた

検出力80%、 $\alpha = 5\%$ 死亡率に4%の差を想定(30% vs 26%)

→COVID流行で患者登録が大幅に減少

2021年6月の段階でアウトカムの切り替えを検討

2021年6月時点で盲検化されたデータでプールイベント率を計算

→60日死亡率32%、Time-to-discharge-aliveの中央値21日と推定

前述の仮定を使用しTime-to-discharge-aliveが指数分布に従うと仮定

→サンプルサイズ600人で検出力83%、 $\alpha = 5\%$

院内死亡率が34.5%から29.5%に相対リスクが15%減少

Time-to-discharge-aliveのハザード率が20%増加と仮定

新規primary outcomeをTime-to-discharge-aliveに変更

→登録人数が1200人になるよう2021年12月をend pointに

Method Statistical analysis

- modified Intent-to-treat (ITT) 解析、per protocol解析を実施
- 競合リスクのためCumulative Incidence function (CIF)
→ Gray test (Log-rank test)
- 部分分布ハザード比と95%CIの推定はCox比例ハザードモデルに基づくFine-Gray法を使用、 $P \leq 0.05$ で有意と判断
- 下記で調整したGray's testと部分分布ハザード比も記録
(1) site (ランダム効果) (2) 基礎共変量 (固定効果)
年齢、APACHE II score、mNUTRIC score、clinical frailty score、SARC-F、入院理由、地域

Method Statistical analysis

- 60日死亡率は下記相対リスク(RRs)で比較
未調整、Mantel-Haenszel層別、調整(混合log-binomialモデルで推定)
- 収束の問題でmNUTRIC scoreをlog-binomialモデルから除外
→ロバスト標準誤差によるmodified poisson modelで推定
- 院内死亡率、ICUおよび病院への再入院は群別に人数と%で報告
→カイ二乗検定 or Fisherの正確検定を使用(20人未満の場合)
- 人工呼吸器期間、ICUおよび病院滞在期間は中央値で報告
- サブグループ解析も施行(mNUTRIC、BMI、SOFA、APACHE II、AKI等)
- 解析はSAS(version 9.4)で施行

mNUTRIC(modified nutrition risk in critically ill) score

variable	range	points
Age	<50	0
	50-75	1
	≥75	2
APACHE II	<15	0
	15-<20	1
	20-28	2
	≥28	3
SOFA	<6	0
	6-<10	1
	≥10	2
Number of Co-morbidities	0-1	0
	≥2	1
Days from hospital to ICU admission	0-<1	0
	≥1	1

合計 9 点で評価

0-4 : low score

5-9 : high score

High scoreの患者は
臨床転機の悪化に関連
(死亡率、人工呼吸器管理期間)

Crit Care 2011 ; 15 : R268.

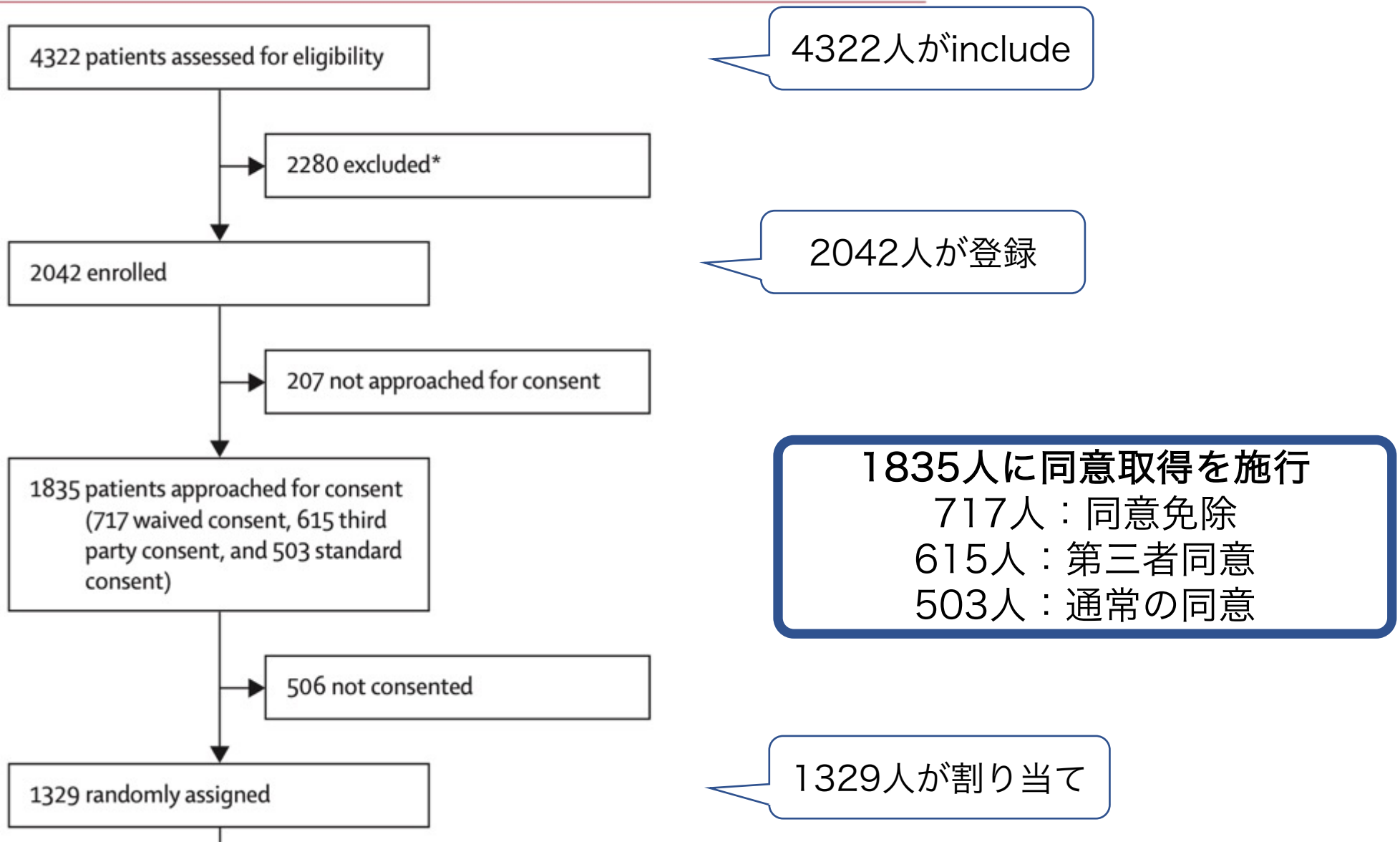
表3 KDIGO 診療ガイドラインによる AKI 診断基準と病期分類

定義	1. $\Delta sCr \geq 0.3$ mg/dL (48 時間以内) 2. sCr の基礎値から 1.5 倍上昇 (7 日以内) 3. 尿量 0.5 mL/kg/時以下が 6 時間以上持続	
	sCr 基準	尿量基準
ステージ 1	$\Delta sCr \geq 0.3$ mg/dL or sCr 1.5 ~ 1.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 6 時間以上
ステージ 2	sCr 2.0 ~ 2.9 倍上昇	0.5 mL/kg/時未満 12 時間以上
ステージ 3	sCr 3.0 倍上昇 or sCr ≥ 4.0 mg/dL までの上昇 or 腎代替療法開始	0.3 mL/kg/時未満 24 時間以上 or 12 時間以上の無尿

sCr：血清クレアチニン

注) 定義 1 ~ 3 の一つを満たせば AKI と診断する。sCr と尿量による重症度分類では重症度の高いほうを採用する。

Result



High protein群

Usual dose protein群

659 assigned to high protein

670 assigned to usual dose protein

14 excluded from all analysis
12 left study before receiving intervention
1 useable data could not be obtained
1 withdrew consent to use any data

14 excluded from all analysis
11 left study before receiving intervention
2 useable data could not be obtained
1 withdrew consent to use any data

645人が介入・解析

645 included in analysis and received allocated intervention

656 included in analysis and received allocated intervention

656人が介入・解析

222人が死亡
2人：同意撤回
1人：follow不可

222 died
2 withdrew consent
1 lost to follow-up

60-day hospital outcomes

642 known time-to-hospital discharge or death†
644 contributed to primary outcome‡

644人がprimary outcomeに寄与

208 died
5 withdrew consent
3 lost to follow-up

208人が死亡
5人：同意撤回
3人：follow不可

648 known time-to-hospital discharge or death†
653 contributed to primary outcome‡

653人がprimary outcomeに寄与

	High protein (n=645)	Usual dose protein (n=656)
Age, years	57 (17 [18-95])	57 (17 [18-93])
Sex		
Male	395 (61%)	388 (59%)
Female	250 (39%)	267 (41%)
Admission category		
Medical	548 (85%)	540 (82%)
Surgical elective	24 (4%)	19 (3%)
Surgical emergency	73 (11%)	97 (15%)
Primary ICU diagnosis		
Respiratory	275 (43%)	274 (42%)
Neurological	104 (16%)	93 (14%)
Sepsis	81 (13%)	90 (14%)
Trauma	59 (9%)	67 (10%)
Cardiovascular or vascular	56 (9%)	52 (8%)
Gastrointestinal	26 (4%)	37 (6%)
Other	23 (4%)	17 (3%)
Metabolic	13 (2%)	9 (1%)
Haematological	2 (<1%)	5 (<1%)
Burns	1 (<1%)	5 (<1%)
Orthopaedic	3 (<1%)	3 (<1%)
Renal	1 (<1%)	2 (<1%)
Gynaecological	1 (<1%)	2 (<1%)
COVID-19 positive on admission		
Yes	37 (6%)	48 (7%)
No	608 (94%)	608 (93%)
BMI	28 (10 [13-85])	28.6 (9 [13-77])
Pre-existing diabetes		
Yes	168 (26%)	161 (25%)
No	477 (74%)	495 (75%)
Charlson Comorbidity Index	1 (2 [0-11])	0.9 (2 [0-9])
Baseline SOFA score	9 (6-11)	9 (6-11)
Respiration	3 (2-4)	3 (2-4)
Coagulation	0 (0-0)	0 (0-1)
Liver	0 (0-1)	0 (0-1)
Cardiovascular	3 (0-4)	3 (0-4)
Central Nervous System	3 (1-4)	3 (0-4)
Renal	0 (0-1)	0 (0-1)
Use of vasopressor	254 (39%)	266 (41%)
APACHE II score	609/645 (21 [16-27])	621/656 (21 [15-26])
mNUTRIC score	609/645 (5 [3-6])	621/656 (5 [3-6])
Frailty	594/645 (3 [2-5])	601/656 (3 [2-4])
SARC-F score	583/645 (1 [0-5])	584/656 (1 [0-4])
Geographical region		
Canada	82 (13%)	85 (13%)
Australia and New Zealand	8 (1%)	10 (2%)
USA	110 (17%)	119 (18%)
UK	152 (24%)	157 (24%)
Europe	16 (3%)	15 (2%)
Latin America	151 (23%)	147 (22%)
Asia	126 (20%)	123 (19%)

(Table continues on next page)

Baseline Characteristics of the Patients

年齢：平均57歳

性別：男性が6割

入院理由：8割が内科疾患

初期のICU診断：呼吸器疾患40%

神経疾患15%前後

敗血症13-14%

外傷10%前後

COVID19陽性：6-7%

BMI：28kg/m²

DM既往：25%前後

チャールソン並存疾患指数：1前後

Baseline SOFA score：9

昇圧剤使用：40%前後

APACHE II score：21前後

mNUTRIC score：平均5

Frailty：平均3

SARC-F score：平均1

地域：Asiaは20%前後

	High protein (n=645)	Usual dose protein (n=656)
(Continued from previous page)		
Unintentional weight loss before admission to hospital		
Yes	94 (15%)	100 (15%)
No	381 (59%)	395 (60%)
Unknown	170 (26%)	161 (25%)
Bodyweight lost (%)	94/645 (13%); 10 (2-50)	100/656 (12%); 9 (1-37)
Months of weight loss before admission to hospital	94/645 (5%); 4 (1-13)	100/656 (4%); 3 (1-13)
Decreased food intake before admission to hospital		
Yes	137 (21%)	168 (26%)
No	337 (52%)	327 (50%)
Do not know	171 (27%)	160 (24%)
Missing	0 (0%)	1 (<1%)
Food intake <50% of needs before hospital admission		
Yes	93/645 (14%)	119/656 (18%)
No	552/645 (86%)	537/656 (82%)
Chronic malabsorption on hospital admission		
Yes	10 (2%)	11 (2%)
No	559 (87%)	571 (87%)
Do not know	76 (12%)	73 (11%)
Missing	0 (0%)	1 (<1%)
Moderate or severe fat or muscle wasting on hospital admission		
Yes	119 (18%)	113 (17%)
No	406 (63%)	438 (67%)
Do not know	116 (18%)	102 (16%)
Missing	4 (1%)	3 (1%)
Renal replacement therapy on randomisation day		
Yes	77 (12%)	58 (9%)
Acute kidney injury at time of randomisation*		
Yes	163 (25%)	149 (23%)
Stage 1	59 (9%)	61 (9%)
Stage 2	43 (7%)	31 (5%)
Stage 3	61 (10%)	57 (9%)
Moderate or severe chronic renal disease†		
Yes	63 (10%)	54 (8%)
No	582 (90%)	602 (92%)
Moderate or severe chronic liver disease‡		
Yes	17 (3%)	11 (2%)
No	628 (97%)	645 (98%)

Baseline Characteristics of the Patients

入院前の体重減少：15%

体重減少率：13%前後、平均9kg前後

入院前の体重減少期間：平均3ヶ月

入院前の食事摂取量の低下：21-26%

入院前の食事摂取が必要量の半分以下：14-18%

慢性吸収不良：2%

中等度～重度の肥満or筋萎縮：17%

ランダム化時の腎代替療法：9-12%

ランダム化時のAKI：25%前後

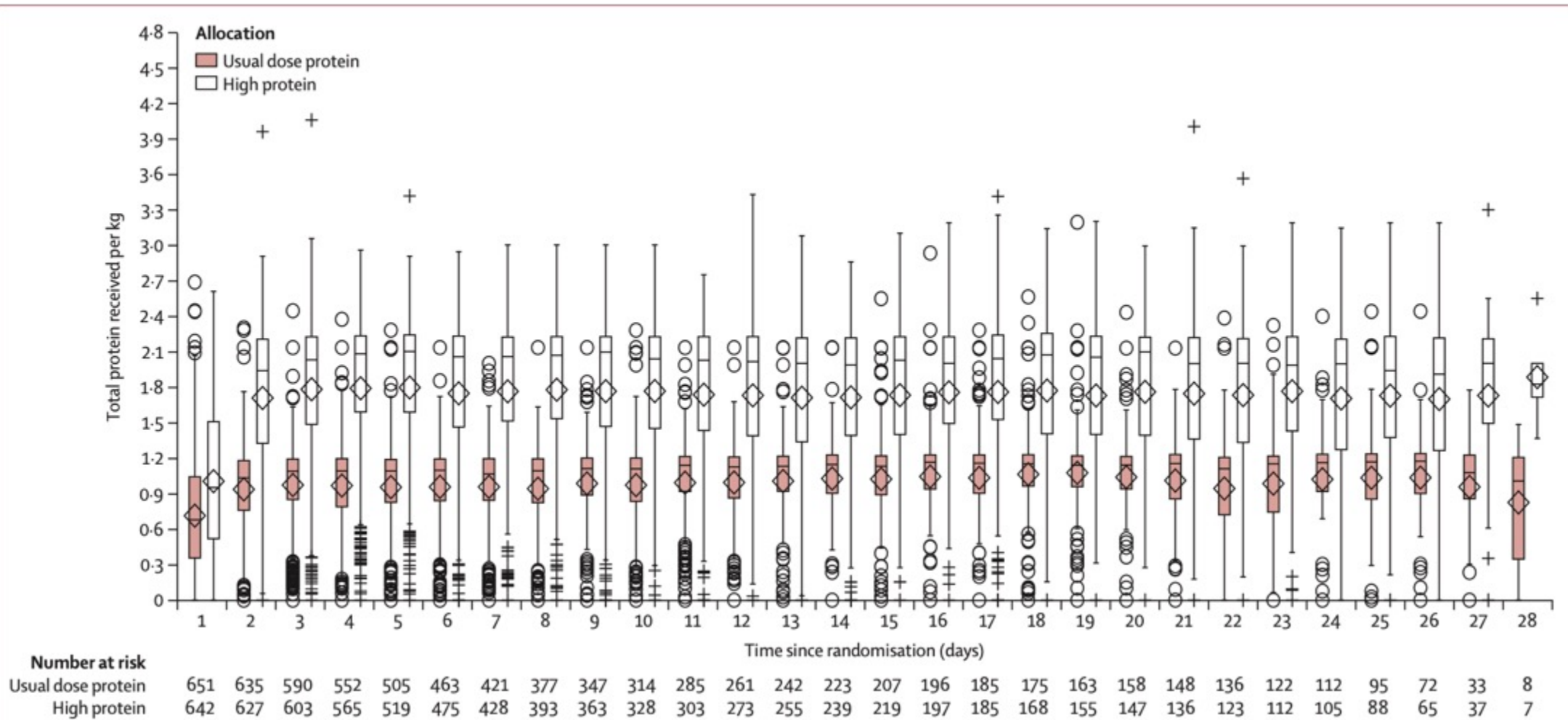
stage1：両群9%

stage2：highで9%、usualで5%

stage3：highで10%、usualで9%

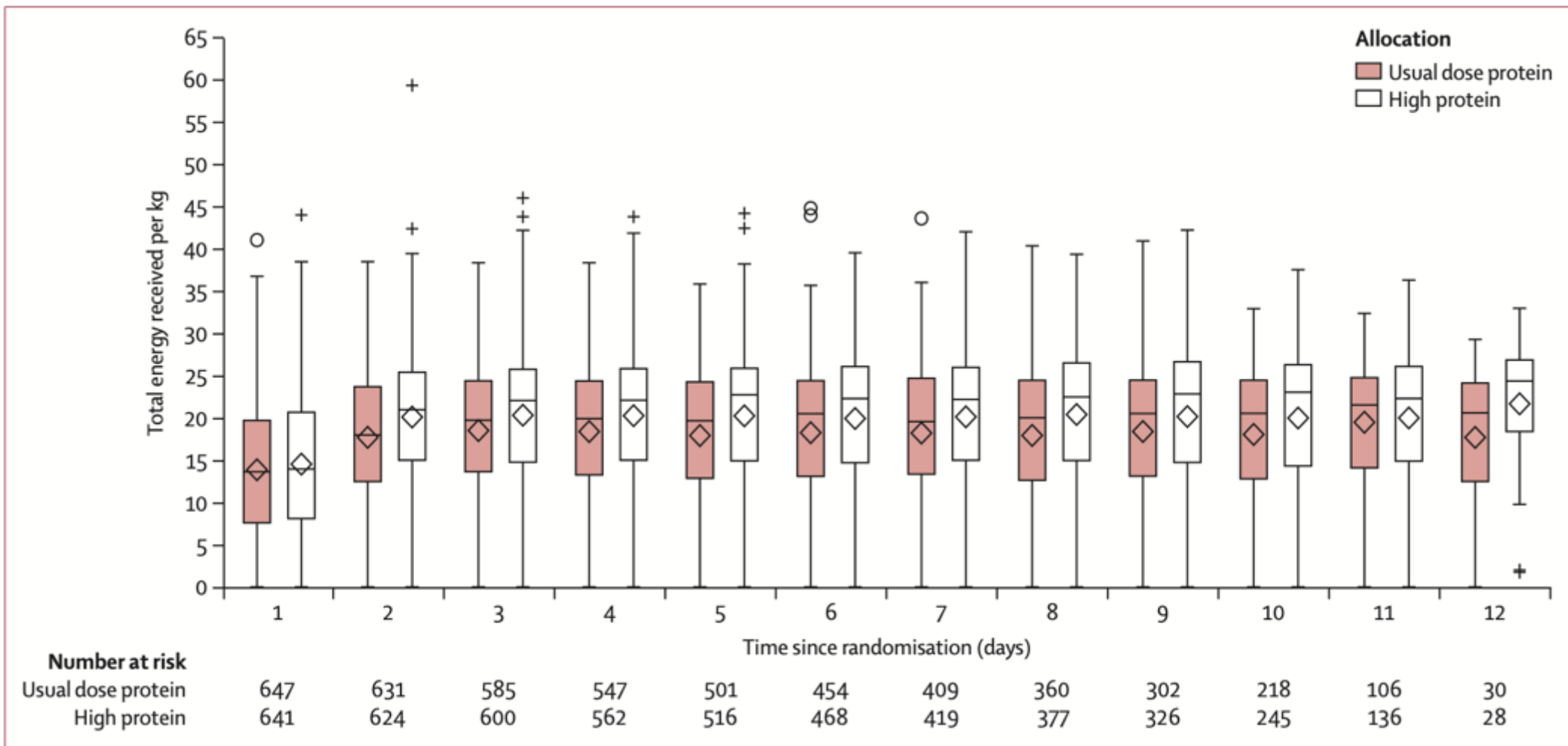
中等度～重度の慢性腎疾患：10%前後

中等度～重度の慢性肝疾患：2-3%



Protein received in the first 28 days after randomisation

High protein群は2.2(SD 0.1)g/kg/day、usual protein群は1.2(SD 0.1)g/kg/dayの蛋白量を規定
 High protein群は平均1.6(SD 0.5)g/kg/day、usual protein群は平均0.9(SD 0.3)g/kg/dayの蛋白量が投与



Energy received for the first 12 days after randomisation

High protein群 14.7 (SD 6.9) kcal/kg/day、usual protein群 13.2 (SD 6.4) kcal/kg/day

	High Protein (n=645) Median [Q1, Q3] N (%)	Usual Protein (n=656) Median [Q1, Q3] N (%)
Time from ICU admission to randomization (hours)	38.5 [20.1, 59.0]	39.8 [21.4, 62.7]
Time from ICU admit to starting of EN (hours)	16.0 [7.5, 29.0]	16.1 [7.3, 32.4]
Type of Nutrition		
EN only	597 (92.6%)	599 (91.3%)
PN only	3 (0.5%)	13 (2.0%)
EN+PN	45 (7.0%)	44 (6.7%)
Number of nutrition evaluable days post randomization (maximum 12 days)	11.0 [6.0, 11.0]	10.0 [6.0, 11.0]
Daily energy received after randomization (kcal/kg/d)*	14.7 (6.9)	13.2 (6.4)
Daily protein received after randomization (g/kg/d)**	1.6 (0.5)	0.9 (0.3)
Total energy adequacy after randomization (kcal received / kcal prescribed x 100%)*	64.1% (27.8%)	60.7% (26.8%)
Total protein adequacy after randomization (g protein received / g protein prescribed x 100%)**	72.6% (23.6%)	75.4% (23.4%)
Patients receiving 80% of prescribed protein after randomization (high dose group only)**		
Yes	290 (45.0%)	
No	352 (54.6%)	
Missing	3 (0.5%)	
Patients receiving 100% of prescribed protein after randomization (low dose group only)**		
Yes		48 (7.3%)
No		604 (92.1%)
Missing		4 (0.6%)
Patients receiving >110% of prescribed energy after randomization*		
Yes	10 (1.6%)	16 (2.4%)
No	632 (98.0%)	636 (97.0%)
Missing	3 (0.5%)	4 (0.6%)

Adherence to study protocol

ランダム化まで：平均38時間

経腸栄養開始まで：16時間

栄養形態：経腸栄養のみ→91%前後

経静脈栄養のみ→0.5-2%

併用：7%前後

規定エネルギー量の110%以上を投与：

high protein→1.6%

usual protein→2.4%

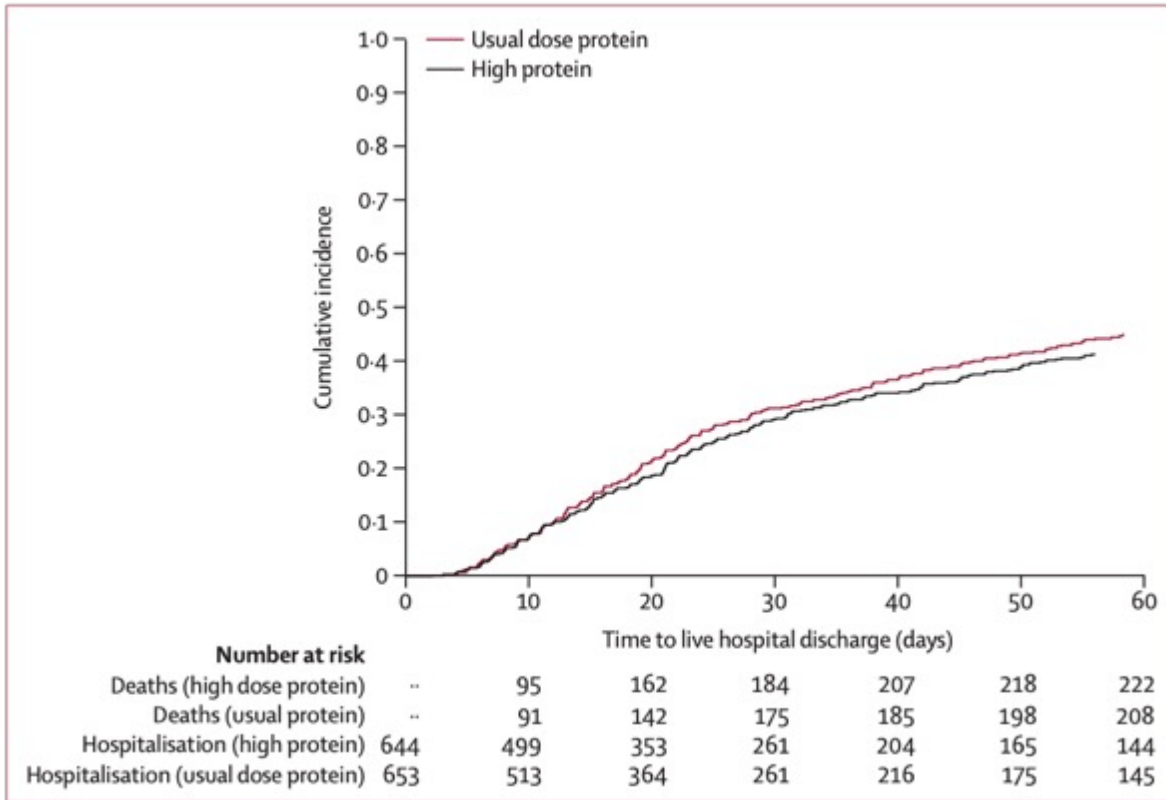


Figure 4: Time-to-discharge-alive from hospital by treatment group

Primary outcome : Time-to-discharge-alive

High protein群

→46.1%(95%CI 42.0-50.1%)

Usual protein群

→50.2%(95%CI 46.0-54.3%)

群間差 0.91 95%CI [0.77-1.07]

P=0.27

Primary Outcome	High Protein (n=644)	Usual Protein (n=653)	Hazard Ratio (95% Confidence Intervals)
Days to discharge alive from hospital (median and interquartile ranges)*	und. [22.8 to .und]	58.3 [21.0 to .und]	0.91 (0.77, 1.07)** p=0.23 (Gray test)** p=0.27 (Fine & Gray test)**
Cumulative incidence of alive discharge by 60 days	277 discharged alive 46.1% (42.0%-50.1%)	294 discharged alive 50.2% (46.0%-54.3%)	
Secondary analysis stratified by site			0.89 (0.76, 1.04)
Secondary analysis with site as a random frailty			0.90 (0.76, 1.06)
Secondary analysis adjusted for all pre-specified covariates (age, APACHE II score, mNUTRIC score, clinical frailty score, sarcopenia, admission type and geographic region in addition to site)			0.96 (0.80, 1.14)***

地域、任意の部位の虚弱、
年齢、APACHE II score、臨床虚弱尺度、
サルコペニア、入院形式、mNUTRIC score
で調節

→有意差なし

Secondary Outcome	High Protein (n=642)*	Usual Protein (n=648)*	Relative Risk (95% Confidence Intervals)
60-day Mortality (count and percentages)	222 (34.6%)	208 (32.1%)	1.08 (0.92, 1.26)**
Secondary analysis stratified by site			1.09 (0.93, 1.27)
Secondary analysis adjusted for site as a random effect			1.08 (0.93, 1.26)
Secondary analysis adjusted for all pre-specified covariates except mNUTRIC score (age, APACHE II score, clinical frailty score, sarcopenia, admission type and geographic region in addition to site)			1.00 (0.85, 1.18)
Secondary analysis adjusted for all pre-specified covariates (age, APACHE II score, mNUTRIC score, clinical frailty score, sarcopenia, admission type and geographic region in addition to site)***			1.03 (0.86, 1.22)

Secondary outcome : 60日死亡率

High protein群 : 222人 34.6%

Usual protein群 : 208人 32.1%

群間差 1.08 95%CI [0.92-1.26]

地域、ランダム効果、年齢、APACHE II score、臨床虚弱尺度、サルコペニア、入院形式、mNUTRIC scoreで調節

→有意差なし

	High Protein	Usual Protein
Index hospital discharge disposition	n=644	n=653
Died in hospital	211 (32.8 %)	188 (28.8 %)
Discharged from hospital	348 (54.0 %)	386 (59.1%)
Still in hospital at day 60	54 (8.4 %)	48 (7.4 %)
Still in ICU at day 60	29 (4.5 %)	26 (4.0%)
Consent withdrew	2 (0.3 %)	5 (0.8 %)
	n=642	n=648
Readmitted to ICU within 60 days of index admission	23 (3.6%)	28 (4.3%)
Readmitted to hospital within 60 days within 60 days of index admission	37 (5.8%)	37 (5.7%)

死亡退院率、生存退院率、60日時点でのICU滞在
60日以内のICUおよび病院への再入院



両群有意差なし

	High Protein	Usual Protein
Duration of Mechanical Ventilation (days) (all patients)	(N=645) 6·1 (3·0-13·8)	(N=656) 6·1 (2·8-12·8)
Duration of ICU stay (days) (all patients)	(N=642) 10·0 (5·6-18·2)	(N=650) 9·4 (5·1-19·2)
Duration of Hospital stay (days) (all patients)	(N=642) 19·3 (9·7-39·0)	(N=647) 18·9 (9·4-37·9)
Duration of Mechanical Ventilation (days) (survivors at 60 days)	(N=420) 5·7 (2·8-12·6)	(N=440) 5·8 (2·2-11·8)
Duration of ICU stay (survivors at 60 days)	(N=420) 10·2 (5·8-20·3)	(N=440) 9·9 (5·0-20·6)
Duration of Hospital stay (days) (survivors at 60 days)	(N=420) 25·2 (13·8-50·7)	(N=439) 23·0 (12·9-47·1)

人工呼吸器管理期間
ICU滞在期間
病院滞在期間



全患者、60日目に生存している患者
どちらも有意差なし

	High Protein (n=645)	Usual Protein (n=656)	p-value*
Insulin (total units/day)	(N=364) 44.9±48.2 (1.0-379.0)	(N=365) 40.4±41.1 (1.0-265.0)	0.39
Creatinine (μmol/L)	(N=641) 125.8±121.2 (17.8-1589.2)	(N=654) 117.5±115.5 (17.7-1442.0)	0.42
Highest Glucose (mmol/L)	(N=598) 10.3±3.0 (5.5-24.4)	(N=597) 10.4±2.9 (3.7-28.7)	0.39
Lowest Glucose (mmol/L)	(N=598) 7.2±1.5 (3.9-13.7)	(N=597) 7.1±1.3 (3.7-12.8)	0.07
Highest Urea (mmol/L)	(N=634) 14.0±8.5 (2.4-50.7)	(N=647) 11.9±7.2 (1.8-47.7)	<0.0001
Urea ≥30 mmol/L	43 (6.7%)	20 (3.0%)	0.002
Highest Triglycerides (mmol/L)	(N=160) 2.2±1.4 (0.3-7.9)	(N=175) 2.5±2.0 (0.4-16.8)	0.28

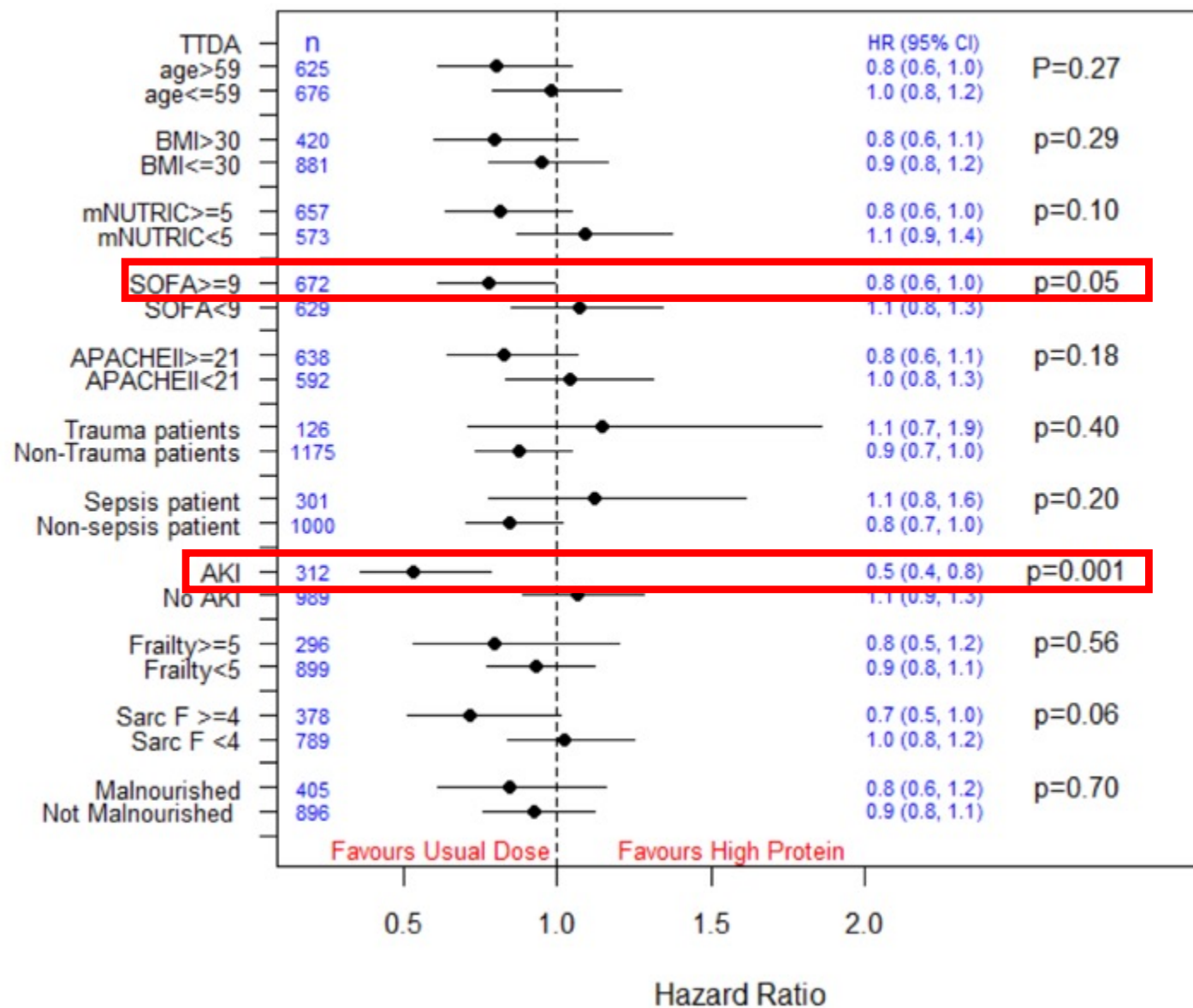
尿素窒素最高値： 14.0±8.5 mmol/L vs 11.9±7.2 mmol/L
(39.2 mg/dl vs 33.3 mg/dl)

尿素窒素≥30mmol/L(約84mg/dl)：43人 vs 20人

→上記はHigh protein群で有意に高い

クレアチニン値、インスリン使用量、血糖値、トリグリセリド最高値
→群間差なし

Figure S2 – Subgroup Analysis Based on Effect on Time-to-Discharge-Alive from Hospital



サブグループ解析

Time-to-discharge-alive

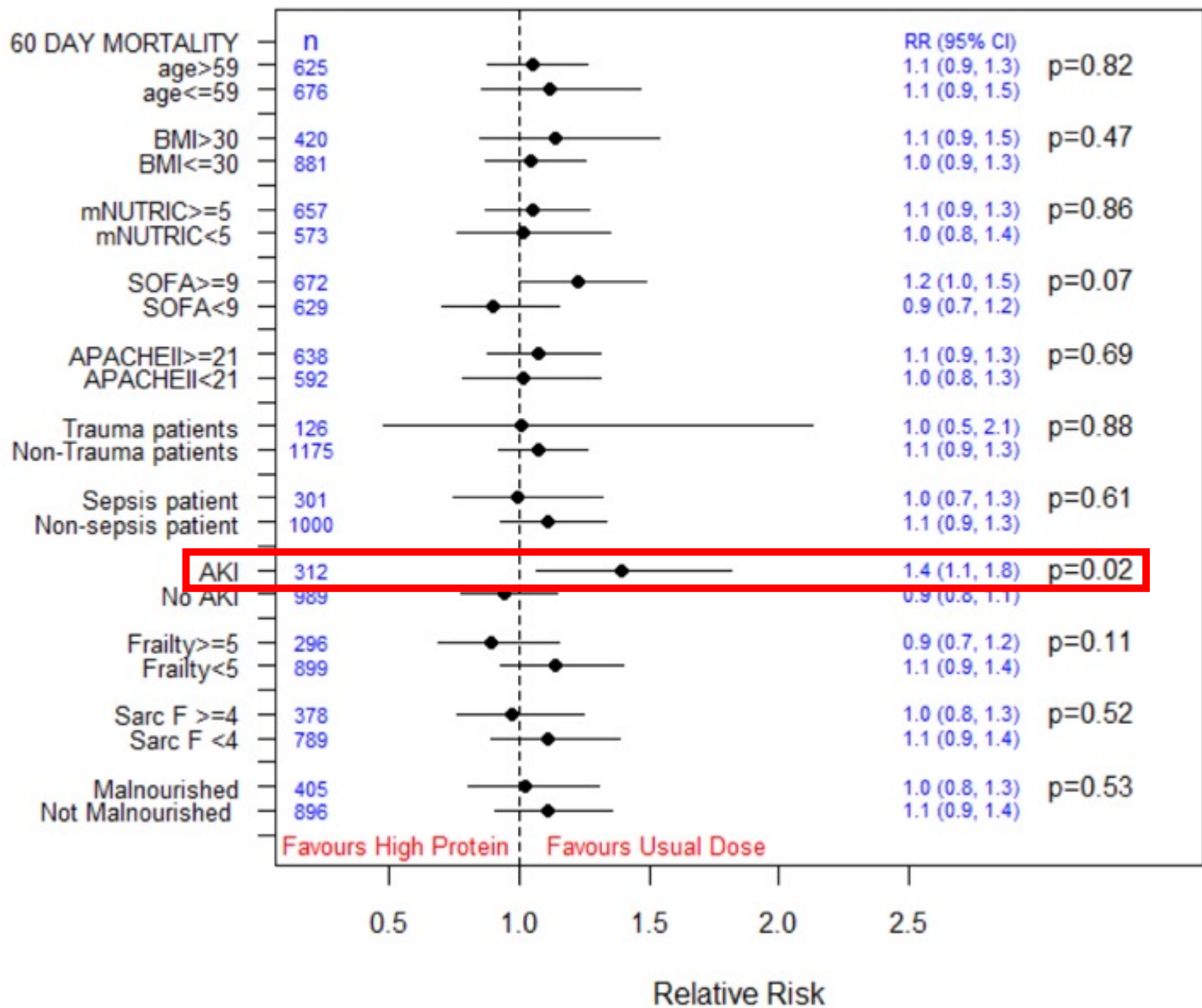
SOFA ≥ 9、AKIの患者

Usual protein群が良い

(P=0.05/P=0.001)

他は有意差なし

Figure S3 – Subgroup Analysis Based on Effect on 60-day Mortality



サブグループ解析 60日死亡率

AKIの患者

Usual protein群のほうが

有意に低い

(P=0.02)

他は有意差なし

Discussion

栄養リスクの高い患者に対して高蛋白量を投与しても、
Time-to-discharge-aliveや60日死亡率に差はなかった

サブグループ解析

重症度が高い患者(SOFA score \geq 9)、ICU入室時にAKIを有する患者

→高蛋白が有害である可能性があると示唆された

過去の試験と比較しても蛋白質投与量の群間差は妥当(0.7g/kg/dayの差)

Discussion

High-dose protein群で尿素窒素値が増加

→AKI患者において筋蛋白合成障害＋蛋白質-アミノ酸の過剰分解

→代謝負荷がかかった可能性を示唆

重症患者の栄養ガイドラインは肥満の患者に高蛋白投与を推奨

Nutr Clin Pract 2020 ; 35 : 499-505.

→BMI>30の患者で高蛋白投与でのTime-to-discharge-aliveは変わらず

本研究では外科、外傷、熱傷患者の数が少なかった

→これらの集団での高蛋白投与に関しては効果不明

Discussion

mNUTRIC scoreや他の栄養不良指標では高蛋白投与の利益を最も受ける患者を同定できず

→mNUTRIC scoreが低い患者のほうが高蛋白投与が有益な可能性

mNUTRIC scoreはAPACHE II scoreとSOFA scoreが評価項目にある

→臓器不全の重症度が高い患者は高蛋白投与はメリットなしの推論を支持

Limitation

1. 研究員と臨床医が盲検化されていない
 - 治療割付は盲検化、研究のエンドポイントは客観的
 - フォローできなかった患者は1%以下、97%の患者は転機がわかった状態
2. COVID19の影響でサンプルサイズの縮小とアウトカムの変更をした
 - 当初のprimary outcomeである60日死亡率に関しては検出力不足だった
3. 機能的、パフォーマンスに基づく、長期的なoutcomeを評価していない
 - 特に運動と共に蛋白投与した場合の高蛋白の身体機能回復への影響は不明

Limitation

4.重症の病期を考慮せず、28日間同じ蛋白質量を投与した

→正確な病期の定義や患者がいつ別の病期に移行するかは不明

蛋白質同化しやすいICU滞在後半の高蛋白投与を評価することが必要

5.栄養投与にグループ内ではばらつきがある

→蛋白質摂取量に関しては妥当性を維持

6.Primary outcomeが問題のあるエンドポイントになり得る

→臨床医が盲検化されていないのでoutcomeに影響を与えた可能性

Conclusion

重症患者に高容量の蛋白質を投与しても
現在のガイドラインに則った量を投与するのと比較して
生存退院までの期間は改善されず
AKIや重症度の高い患者においては
転機を悪化させる可能性がある

内的妥当性と外的妥当性

内的妥当性

- ○国際多施設研究
- ○ランダム化されている
- △治療割付のみ盲検化
- ○ITT解析されている
- ○データ欠損少ない
- △死亡率にはサンプル不足
→アウトカム変更

外的妥当性

- アジア人は20%程度
(日本人は15人：1%)
- 年齢平均60歳
- BMI平均28kg/m²
→日本のICU層とは異なる
- 外傷や熱傷など少ない

私見

- ✓ガイドラインの1.2g/kg/dayの蛋白投与を目指すことは良さそう
- ✓筆者らが述べているように本研究では機能的評価はされていない
 - 機能評価では結果が異なる可能性
 - 今後の研究に期待
- ✓AKI/APACHE II score高値の患者では、高蛋白投与（1.6g/kg/日）は害を及ぼす可能性がある
 - 特にAKI患者においてはBUNの上昇なども指標になる可能性
 - AKIの進行経過やCRRTの使用の関連なども検討が必要