

急性疾患患者におけるリハビリテーション 栄養診療ガイドライン

Clinical practice guideline of rehabilitation nutrition for patients with acute illness

西岡心大¹⁾，小坂鎮太郎²⁾，佐藤千秋³⁾，東敬一朗⁴⁾，田中 舞⁵⁾，森 隆志⁶⁾，金久弥生⁷⁾，
飯田有輝⁸⁾，吉村由梨⁹⁾，豊田実和¹⁰⁾，石井良昌¹¹⁾，藤原 大¹²⁾，荒金英樹¹³⁾

1) 是真会長崎リハビリテーション病院 2) 練馬光が丘病院 3) 昭和大学藤が丘病院 4) 医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院
5) 富山県リハビリテーション病院・こども支援センター 6) 脳神経疾患研究所附属総合南東北病院 7) 明海大学 8) JA愛知厚生
連海南病院 9) 医療法人社団刀圭会協立病院 10) リハビリ訪問看護ステーションハビネスケア 11) 海老名総合病院 12) 公益
財団法人宮城厚生協会坂総合病院 13) 愛生会山科病院

CQ

リハビリテーションを実施されている急性疾患患者に強化型栄養療法を行うべきか？

【推奨】

リハビリテーションを実施されている急性疾患患者に対して強化型栄養療法を行うことを弱く推奨する。ただし，自主的リハビリテーションに加え強化型リハビリテーションプログラムの併用が望ましい。（弱い推奨/エビデンスの確実性：非常に低い）

背景

急性疾患 (acute illness) は発症から短時間で急激に症状が生じるあらゆる疾患を指す。一般的に重症で種々の機能障害を伴い¹⁾，急性疾患においては栄養状態の悪化に伴う骨格筋の減少が広く認められ，このことは臨床予後に大きく影響すると報告されている²⁾。急性疾患では，生体防御反応として異化を亢進する種々のホルモン（コルチゾール，グルカゴン，カテコラミン等）や炎症性サイトカイン（IL-1，IL-6，TNF- α 等）が増加し，インスリン抵抗性も上昇する。その結果骨格筋を中心に体蛋白分解が亢進し，低栄養が進行す

る。系統的レビューによれば，急性疾患患者に低栄養が存在する割合は38～78%で，低栄養は集中治療棟 (Intensive care unit : ICU) 在室日数，ICU再入室，感染症発生率，院内死亡率の独立した予測因子とされる³⁾。そのため，経口摂取不可などにより栄養リスクが高い患者に対してはICU入室早期の栄養スクリーニング，24～48時間以内の経管栄養，あるいは静脈栄養を開始することが推奨されている⁴⁾。

一方，急性疾患罹患後には高度侵襲や廃用によって身体機能・身体能力の低下をきたす。重症疾患では重症疾患ポリニューロパチー，重症疾患ミオパチーといった呼吸器離脱困難や四肢筋力低

下などの神経筋障害を生じる。この病態は、ICU acquired weakness (ICU-AW) と呼ばれる⁵⁾。これら急性疾患後の身体機能低下や筋減弱に対しては可能な限り早期にリハビリテーション(以下、リハ)を行うことが推奨される。実際に、ICUにおける離床やリハは短期・長期死亡率には影響しないものの、歩行能力や筋力向上には効果が指摘されている⁶⁾。

大学病院においてリハ科に紹介され廃用症候群と診断された患者の88%は低栄養であるとの報告もあり、急性疾患後の廃用症候群患者では低栄養を合併している可能性が高い⁷⁾。これらの患者にはリハ、栄養管理それぞれ単独ではなく、リハ栄養の概念に基づくアプローチの有用性が期待される⁸⁾。こうした背景から、近年リハ栄養という概念が提唱されている。リハ栄養とは『ICF(国際生活機能分類)による全人的評価と栄養障害・サルコペニア・栄養素摂取の過不足の有無と原因の評価・診断・ゴール設定を行ったうえで、障害者やフレイル高齢者の栄養状態・サルコペニア・栄養素摂取・フレイルを改善し、機能・活動・参加、QOLを最大限高める「リハからみた栄養管理」や「栄養からみたリハ』』と定義され、リハと栄養を包括的に評価し実施することを推奨している⁹⁾。本診療ガイドラインは、急性疾患患者においてリハと栄養管理の併用、すなわちリハ栄養が予後を改善し得るか、害を生じ得るか検証し、臨床現場において医療者・患者・家族に現時点で推奨し得る有益で実践可能な指針を提供することを目的としている。

本診療ガイドラインにおける用語の定義

●**リハビリテーション(リハ)**：何らかの障害に対する一定期間の包括的あるいは個別的な専門職によるリハプログラムを提供すること

●**強化型栄養療法**：病院内での給食の提供など標準的な栄養ケア、または在宅・施設での日常的な食事摂取に加えて、患者個別の栄養アセスメントに基づく栄養指導、栄養カウンセリング、経口補助食品の提供および静脈・経腸栄養を実施するこ

と

●**強化型リハ**：入院中週3回のリハ実施と、退院後週1回のリハへの参加を含む6週間の理学療法を中心としたリハプログラム

方法

リハビリテーション栄養診療ガイドラインは日本リハビリテーション栄養学会診療ガイドライン委員会(以下、CPG委員会)が作成した。CPG委員会は診療ガイドライン統括委員会、診療ガイドライン作成グループ(以下、CPG作成グループ)、システマティックレビューチーム(以下、SRチーム)、および外部委員による診療ガイドライン作成指導グループにより構成した。作成方法は原則としてGrading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システム¹⁰⁾に準拠し、「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」¹¹⁾も参考とした。

(1) Clinical Question (CQ) の作成

以下の手順に添って、診療ガイドライン作成グループが実施した。

①ガイドラインスコープの策定

Analytical frameworkを用いて疾患ごとにKey Question (KQ)を設定し、ガイドラインスコープを策定した。

②アウトカムの決定

KQを基にClinical Question (CQ)を作成し、重要と思われるアウトカムを列挙し、重要度を1~9点でグループメンバーが採点した。平均点により重大(7~9点)および重要(4~6点)なアウトカムをエビデンスプロファイルに含めるものとして採択した。

(2) システマティックレビュー (SR)

以下の手順に添って、SRチームが実施した。

①文献検索

CQのPICO (P: Patient, I: Intervention, C: Comparison, O: Outcome) から検索語を抽出し、図書館司書と協力し検索式を作成した。文献データベースはMEDLINE, EMBASE, CENTRAL, 医中誌を利用した。採用する論文は2016年10月

までのRandomized Control Trial (RCT) のみとした。害のアウトカムについてはMEDLINEを用いて観察研究まで検索し含めた。あらゆる言語のもの、抄録のみのものも可能な限り含め、Cochrane reviewやその他のSRも検索し、それに含まれる論文も採用した。

②研究選択・データ抽出

2名以上のSRチーム員が独立に論文題名と抄録でスクリーニングし、全文を読む必要のある研究を選択した。意見の相違がある場合は、話し合いで解決した。文献選択の流れはフローダイアグラムにまとめた。データ収集フォームなどを用いて必要なデータを収集し、構造化抄録を作成した。

③エビデンスの統合

各CQの各アウトカムに分けられた論文のデータのメタアナリシスを、Cochrane Review Manager (RevMan5) software ver.5.3を用いて統合した。二値変数のアウトカムについてはランダム効果モデル(Random-effects model, Mantel-Haenszel法)を用いて統合し、リスク比とその95%信頼区間を計算した。連続変数のアウトカムに関してはランダム効果モデル(Random-effects model, Inverse Variance法)を用いて平均差(Mean Difference: MD)と標準偏差(Standard Deviation: SD)を計算した。測定尺度が異なる場合には、MDの代わりに標準化平均差(standardized mean difference: SMD)を算出した。

④エビデンスの確実性の評価

メタアナリシスに組み入れた論文に対して、それぞれ2名のSR作成委員がそのエビデンスの確実性を評価した。2名の評価が食い違った場合は、SRチームの他のメンバーも含め議論して結論を出した。エビデンスの確実性の評価においてはGRADE working groupの提唱する方法に従い、最終的にhigh(高)、moderate(中)、low(低)、very low(非常に低)の4段階にグレーディングした。なお本診療ガイドラインではRCTのみを採用したため、エビデンスの確実性はhigh(高)から開始し、グレードを下げる5要因を評価してグレードの調整を行った。グレードを下げる

5要因は、バイアスのリスク(risk of bias)、非一貫性(inconsistency)、非直接性(indirectness)、不精確さ(imprecision)、出版バイアス(publication bias)とした。この5要因により最終的なエビデンスの確実性を決定した後、GRADEpro GDTを用いてGRADE Evidence Profileを作成した。

⑤アウトカム全般に対するエビデンスの確実性の検討

各CQのアウトカムごとに評価されたGRADE Evidence Profileを参考にしてアウトカム全般に関するエビデンスの確実性を検討し、CPG作成グループに提出した(表1)。

⑥Evidence-to-Decision Frameworkの素案作成

推奨文作成に必要なEvidence-to-Decision Framework(E to D Framework)にエビデンスの確実性、利益と害の大きさとバランス、患者の価値観や意向のばらつき、コストやリソースといった資源についての検討事項を記述し、CPG作成グループに提出した。

⑦外部評価

診療ガイドライン(CPG)作成過程全体を通して不偏性が考慮されることになるが、それでも作成過程、および完成したCPGから完全に偏りを排除することは非常に困難である。そこでCPG委員会組織の中に、CPG作成グループやSRチームとは別に評価を行う外部評価委員会を設けて評価を受けた。外部評価の時期として、システムティックレビューのサマリーレポートの草案が完成した段階で行った。

(3) 推奨決定

①推奨文案の作成

E to D Frameworkを基にCPG作成グループが推奨の方向、強さを含む推奨文案を作成し、パネル会議に提出した。

②パネル会議による推奨文の最終決定

パネル会議で推奨の方向、強さを含む推奨文案を吟味し、推奨文を最終決定した。パネル会議では、GRADE gridによる合意形成方式を採用した。推奨の強さ4項目のいずれかに投票得票率が80%以上であれば合意を得たとした。投票は3回

表1 エビデンスプロファイル

アウトカム		重要性	エビデンスの質 (GRADE)	栄養介入群	標準治療群	差異	95% CI
ADL : BIで評価		重大 ^a	⊕○○○ 非常に低 ^{b,c,d,e,f}	介入3ヶ月後 平均 BI 88.1±14.3	介入3ヶ月後 平均 BI 83.2±20.0	介入群でSMD 0.28 (平均点数4.9点)高い	0.00-0.56
QOL : SF36 で評価	強化型リハ 併用なし	重大 ^g	⊕⊕○○ 低 ^{c,h,i,j}	介入3ヶ月後 平均 SF-36 36±21	介入3ヶ月後 平均 SF-36 46.8±25.8	介入群でSMD 0.46 (平均点数10.8点)低い	-1.04-0.12
	強化型リハ 併用あり	重大 ^g	⊕⊕○○ 低 ^{c,h,i,j}	介入3ヶ月後 平均 SF-36 69±23.2	介入3ヶ月後 平均 SF-36 53.7±31.1	介入群でSMD 0.55 (平均点数15.3点)高い	-0.05-1.15

LBM, lean body mass ; ADL, activities of daily living ; BI, Barthel Index ; QOL, quality of life ; 6MWT, 6-minute walk distance ; SMD, Standardized mean difference

- 介入効果は有意だったが、アウトカム評価タイミングがCQとは異なる(CQでは介入終了時となっている)点、エビデンスの確実性がきわめて低い点、が問題点だと考えた
- 介入となる「栄養剤投与」が2重盲検化されていないため、参加者・介入者ともにホーソン効果が出現する可能性がある
- 解析論文が1編のみである
- サンプルサイズは試算通りだが、対象研究が1研究のみである
- アウトカム評価が介入終了時(=退院時)ではなく、介入終了(退院)3-12ヶ月後である
- 介入はプロテイン主体のサプリメント投与の他にリハビリテーション治療が強化型となっている。同負荷のリハビリ治療2群における栄養療法の有無によるアウトカムの差異をCQとしているので非直接性は非常に深刻と判断した
- 重要8 : 栄養介入がQOLに大きな影響を与えなかったというアウトカムは逆説的には重要である。ただしサンプルサイズや研究数が少ないので、本研究のアウトカムのみでエビデンスとすることは困難と考える
- selective outcome reporting : 論文としてはアウトカムを数値として明示しなかったのでhigh riskとした。試算したサンプルサイズ以下のエントリーしかなかった上に20%以上の脱落例という点を高いバイアスリスクと判断した
- CQを18歳以上対象としたので、対象、介入方法、アウトカムすべてCQに沿ったものと判断した
サンプルサイズが試算値より少なく、脱落例が多かった。ただしすでにRisk of Biasでこの点は加味されているのでグレードダウンとはしない。SR対象論文が1編しかなかったことで、グレードダウンと判断した

までとし、意見の集約が得られない場合には推奨の強さは決定できないとした。

なお推奨の解釈を補足するため、SRで採択されたアウトカムに関してMinimal Clinically Important Difference (MCID)を検索し、解説とともに診療ガイドラインに付記した。MCIDは各診療ガイドライン作成担当者がPubmedにてハンドサーチを行ったほか、Shirley Ryan Ability LabによるRehabilitation Measures Database¹²⁾も参考とした。

解説

益のアウトカムとしてQOL, 全死亡率, ADL, 合併症が、害のアウトカムとして転倒, 肺炎, 再入院が選択された。急性重症疾患後にリハと栄養療法を同時に実施した論文を検索し、2件のランダム化比較試験をシステムティックレビューに用いた^{13,14)}(図1)。一方は79歳以上の急

性疾患患者を対象とした経口補助食品および理学療法の早期開始効果の検証¹³⁾、他方は45歳以上の急性疾患患者を対象として、グルタミンと必須アミノ酸を含む栄養補助食品と、6週間の強化型理学療法・運動プログラムを組み合わせた2×2デザインの研究であった¹⁴⁾。2件において事前に設定したアウトカムのうち全死亡率、合併症、転倒、肺炎、再入院については検討されていなかった。QOL指標としてはSF-36とEQ-5Dが用いられていたが、解釈の利便性からSF-36の結果を推奨の根拠に採用した。ADL指標としてはBarthel Index (BI) が用いられていた。

200名の急性重症内科疾患患者を対象としたランダム化比較試験(介入群: 対照群, 平均年齢83.2±3.8歳: 83.6歳3.7歳, BMI 27.8±5kg/m²: 26.4±4.3kg/m²)は、入院初日から通常食に加えた経口補助食品(600kcal, 蛋白質20g/日)の提供とエルゴメーターと理学療法プログラム(計40分/日, 6回/週)を入院期間中継続して(平均11

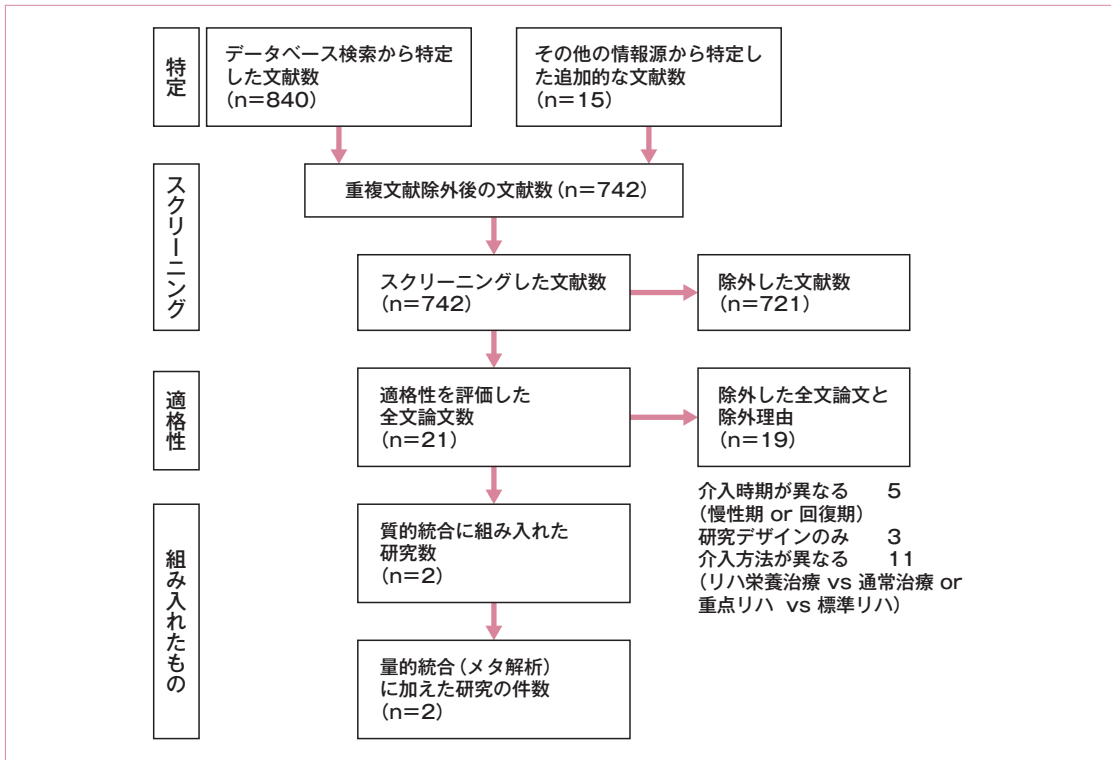


図1 文献検索フローチャート

日)実施した¹³⁾。一方、対照群では通常食のみを提供し、原疾患の治療後にリハ10-15分/日・5回/週を開始した。結果、対照群においては入院6ヶ月後時点で有意なBI(平均-10.7)の低下が認められたが、介入群では有意な低下を認めなかった(平均-6.6)。ただしBIは全てのフォローアップ時期において群間で有意な差を認めなかった。

集中治療棟退室後の患者93名を対象としたランダム化比較試験(平均62~64歳、女性43%)では、必須アミノ酸含有飲料(1日合計必須アミノ酸20g、グルタミン20g)の投与と非投与、およびリハプログラムの種類(対照群:マニュアルに沿った6週間の自主トレーニングプログラム、強化型リハ群:入院中週3回のリハ実施、退院後週1回のリハへの参加を含む6週間の理学療法プログラム)の実施と非実施の組み合わせによる4群に割り当ててその効果が検証された¹⁴⁾。その結果、アミノ酸+強化型リハ群およびプラセボ飲料+強化型リハ群では3ヶ月後のSF-36スコアが有

意に改善した(平均差各27.5, 11.7)。ただし各群間での差については言及されておらず、判断不能であった。

エビデンス総体の確実性に関しては、ADLに関しては非常に深刻な非直接性、深刻な非精確性とバイアスリスクから「非常に低い」、QOLに関しては非精確性とバイアスリスクのため「低い」と判断され、全体的なエビデンスの確実性は「非常に低い」とした。今後行われる研究によって効果の有無が逆転する可能性はある(表1)。

介入によるアウトカムの絶対差を解釈するため、各指標の臨床的に意義のある最小差(Minimal clinically important difference: MCID)を検索した(表2)。Pubmedによる検索のほか、Shirley Ryan Ability Lab(旧Rehabilitation Institute of Chicago)によるリハ指標の包括的データベースであるRehabilitation Measures Databaseも参照した¹²⁾。BIに関しては脳卒中患者でMCIDを算出した報告があり、20点

表2 アウトカムごとの臨床的意義のある最小差

アウトカム	臨床的に意義のある最小差 (Minimal clinically important difference)
ADL : Barthel Index (BI)	1.85点 (20点満点表記) ^{a,b,c}
QOL : SF36	未確立 ^{a,d}
QOL : EQ5D	未確立 ^{a,e}

a. Shirley Ryan Ability LabによるRehabilitation Measures Databaseを参照した

b. <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/DispForm.aspx?ID=916>

c. SRで採用された文献は100点満点で記述している。20点満点法と同じ項目、同じ評価尺度で採点するが、前者は5点刻み、後者は1点刻みである

d. <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/PrintView.aspx?ID=930>

e. <http://www.rehabmeasures.org/Lists/RehabMeasures/DispForm.aspx?ID=1067>

表3 判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	分からない
必要資源量	大きなコスト	中等度のコスト	無視できるほどのコストや節減	中等度の節減	大きな節減	さまざま	分からない
必要資源量に関するエビデンスの確実性	非常に低	低	中	高			採用研究なし
費用対効果	比較対照が優位	比較対照がおそらく優位	介入も比較対象もいずれも優位でない	おそらく介入が優位	介入が優位	さまざま	採用研究なし
公平性	減る	おそらく減る	おそらく影響無し	おそらく増える	増える	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

満点法で1.85点であった^{12,15)}。SRで採用された論文で用いられていた、各項目点数を5倍した100点満点法のBIに換算すると、MCIDは9.2点に相当すると推測された。SF-36, EQ5DについてはMCIDが確立していなかった¹²⁾。これらMCIDを参考にSR採用文献のアウトカムを評価

すると、BIについては臨床的に意義のある差は認められず、QOLに関する臨床的意義は判断不能であった。

価値観については、強化型リハと栄養サポートにより利益が期待できるものの、患者によっては強化型リハの退院後の継続を負担に感じる可能性

があり、サポート期間や負荷の個別設定が必要だと考えられた。公平性については、リハ・栄養サポートともに非常に高額な手段とは言えないものの、退院後の栄養介入（経口栄養補助食品など）は本邦の制度下においては全額自己負担となるため、支払い能力のある患者しか享受できない可能性がある。安価な栄養支援の方策、例えば栄養価の高い食品・料理摂取を促す栄養指導の実施などが代替手段として考えられる。

実行可能性については、入院中だけでなく退院後も支援が必要となる対象者では自主性に依存する場合が多い。リハ・栄養サポートの必要性と方法を熟知するための一定レベル以上の教育・指導が必要とされる。

【参考文献】

- 1) Mosby's Medical Dictionary, 9th ed. Elsevier Inc.
- 2) Moisey LL, Mourtzakis M, Cotton BA, et al ; Nutrition and Rehabilitation Investigators Consortium (NUTRIC) . Skeletal muscle predicts ventilator-free days, ICU-free days, and mortality in elderly ICU patients. Crit Care. 2013 ; 17 (5) : R206.
- 3) Lew CCH, Yandell R, Fraser RJL, Chua AP, Chong MFF, Miller M. Association between malnutrition and clinical outcomes in the intensive care unit : a systematic review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 ; 41 (5) : 744-758.
- 4) McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient : Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) . JPEN J Parenter Enter Nutr 2016 ; 40 (2) : 159-211.
- 5) Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. N Engl J Med 2014 ; 370 (17) : 1626-1635.
- 6) Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function : a systematic review. Intensive Care Med. 2017 ; 43 (2) : 171-183.
- 7) Wakabayashi H, Sashika H. Malnutrition is associated with poor rehabilitation outcome in elderly inpatients with hospital-associated deconditioning a prospective cohort study. J Rehabil Med 2014 ; 46 (3) : 277-282.
- 8) Wakabayashi H, Sakuma K. Rehabilitation nutrition for sarcopenia with disability : a combination of both rehabilitation and nutrition care management. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2014 ; 5 (4) : 269-77.
- 9) 永野彩乃. リハビリテーション栄養の新定義—リハビリテーション栄養とは何か. リハ栄養. 2017, 1 (1) : 2017.
- 10) 相原守夫. 診療ガイドラインのためのGRADEシステム第2版. 凸版メディア株式会社. 2015.
- 11) 福井次矢, 山口直人監修. Minds 診療ガイドライン作成の手引き2014. <http://minds4.jcqh.or.jp/minds/guideline/handbook2014.html> (accessed on January 25, 2018)
- 12) Rehabilitation Measures Database, Shirley Ryan Ability Lab. <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures> (accessed on February 28, 2018)
- 13) Hegerova P, Dedkova Z, Sobotka L. Early nutritional support and physiotherapy improved long-term self-sufficiency in acutely ill older patients. Nutrition. 2015 ; 31 (1) : 166-170.
- 14) Jones C, Eddleston J, McCairn A, et al. Improving rehabilitation after critical illness through outpatient physiotherapy classes and essential amino acid supplement : A randomized controlled trial. J Crit Care. 2015 ; 30 (5) : 901-907.
- 15) Hsieh YW, Wang CH, Wu SC, et al. Establishing the minimal clinically important difference of the Barthel Index in stroke patients. Neurorehabil Neural Repair. 2007 ; 21 (3) : 233-238.

結論として、入院早期からリハ治療を受ける急性疾患患者に対する強化型栄養サポートは、強化型リハプログラムを可能な限り併用した上で、実施することを弱く推奨する。主に退院後において、栄養補助食品購入等に対する経済的負担やリハ栄養継続の意欲等により公平性や実行可能性が制限される可能性はあるが、概して介入に対する利益は害を上回ると推測される(表3)。ただしCQで提唱した全アウトカムが現存する先行研究で網羅できなかったこと、エビデンスの確実性は低かったことから、今後の研究により結果が覆される余地は残されており、継続的な追加調査と監視が必要である。